

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923. — N° 41

LE
TRAITEMENT DE LA LÈPRE
PAR L'HUILE DE CHAULMOOGRA
ET SES DÉRIVÉS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Décembre 1922

PAR

Emile-Laurent-Marie ROLLAND

Médecin de 2^e classe de la Marine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Né à Plougasnou (Finistère), le 4 avril 1895

Examineurs de la Thèse	{	MM. LE DANTEC, professeur	} <i>Président</i>	
		W. DUBREUILH, professeur ...		} <i>Juges.</i>
		PETGES, professeur		
		DUPÉRIÉ, agrégé		

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. BIÈRE
18-20-22, Rue du Peugue, 18-20-22

1922

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923. — N° 41

LE
TRAITEMENT DE LA LÈPRE
PAR L'HUILE DE CHAULMOOGRA
ET SES DÉRIVÉS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Décembre 1922

PAR

Emile-Laurent-Marie ROLLAND

Médecin de 2^e classe de la Marine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Né à Plougasnou (Finistère), le 4 avril 1895

Examinateurs de la Thèse { MM. LE DANTEC, professeur *Président*
W. DUBREUILH, professeur ... }
PETGES, professeur } *Juges*
DUPÉRIÉ, agrégé }

BORDEAUX

IMPRIMERIE J. BIÈRE

18-20 22, Rue du Peugue, 18-20-22

1922



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique médicale	ARNOZAN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DENUCE.
Clinique chirurgicale.....	CASSAET.	Clinique gynécologique...	BEGOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CHAVANNAZ.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS
Clinique d'accouchements.	VILLAR.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	CRUCHET.	Physique pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie.....	RIVIERE.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	LE DANTEC
Anatomie générale et histologie.....	SABRAZES.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	W. DUBREUILH
Physiologie.....	PICQUE.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales....	ABADIE.
Médecine légale et déontologie.....	PACHON.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie...	MOURE.
Physique biologique et clinique d'électricité médicale	AUCHE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Chimie.....	VERGER.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Botanique et matière médicale.....	BERGONIE.		
Pharmacie.....	CHELLE.		
Zoologie et parasitologie..	BEILLE.		
Médecine expérimentale..	DUPOUY.		
Clinique ophtalmologique.	MANDOUL.		
	FERRE.		
	LAGRANGE.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — GUYOT (Pathologie externe). — LABAT (Pharmacie CARLES (Thérapeutique et pharmacologie). — PETGES (Vénérologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.
Anatomie et embryologie.	N.	Médecine générale.....	LEURET.
Histologie.....	LACOSTE, chargé.		DUPERIE.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	CREYX.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Médecine légale.....	MICHELEAU
Parasitologie et Sciences naturelles.....	R. SIGALAS, chargé.		PERRENS.
Physique biologique et médicale.....	N...	Chirurgie générale.....	LANDE.
Chimie biologique et médicale.....	RECHOU.		ROCHER.
Médecine générale.....	N...	Obstétrique.....	DUVERGER
	MAURIAC.	Ophtalmologie.....	PAPIN.
		Pharmacie.....	PERY.
			FAUGERE.
			TEULIERES
			N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

Cours de clinique dentaire	MM. CAVALIÉ
— complémentaire de médecine opératoire.....	VENOT
— — d'accouchements.....	FAUGERE.
— — d'ophtalmologie.....	CABANNES.
— — de puériculture.....	ANDÉRODIAS.
— — de démonstrations et de préparations pharmaceutiques.....	LAEAT.
— — de chimie.....	RANGIER.
— — de pathologie interne.....	CREYX.
— — d'orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes annexe de prothèse et rééducation professionnelle.....	ROCHER.
	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage d'infinie reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DES MORTS DE LA 15^e BATTERIE
DU 3^e RÉGIMENT D'ARTILLERIE LOURDE

A TOUS MES CAMARADES DE CETTE VAILLANTE UNITÉ

*que j'eus l'honneur de commander
pendant la guerre, sur le front
français.*

A MES MAITRES DE LA MARINE ET DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR BELLOT
MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1^{re} CLASSE DE LA MARINE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUREGAN
MÉDECIN EN CHEF DE 1^{re} CLASSE
SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE DOCTEUR LE DANTEC
PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES EXOTIQUES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
MÉDECIN EN CHEF DE LA MARINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Il fut pour moi le plus bienveillant
des maîtres, le plus attentif et le
plus averti des conseillers. Je
suis heureux et fier de terminer
sous sa direction mes études
médicales et je ne saurais ou-
blier tout ce que je lui dois.*

INTRODUCTION.

*« Tre ma vo eur c'hakouz, 'neun lu e lousesk an dud
Doue ne vo Doue, e desped de holl vrud ! ».*

Yan ar Moal. (XVI^e siècle).

(Tant qu'un lépreux au monde, ira clamant sa peine
Dieu ne sera pas Dieu, en dépit de sa gloire !)

La lèpre, est peut être, parmi les grandes endémo-épidémies, celle qui suscita, depuis les âges les plus lointains, les mesures les plus rigoureuses de protection collective. « L'hygiène sociale des siècles passés n'avait qu'un but: la préservation contre cette affection. » Nous ne dirons pas toutes les dispositions sévères qui furent prises par la Société d'abord, par l'Eglise ensuite, pour faire reculer le fléau. Le moyen âge créa les lazarets : ils ne sont plus en France, que souvenirs et que ruines. Mais dans les pays où la lèpre exerce encore des ravages terribles, dans ceux qu'elle commence à désoler, il existe de nombreuses léproseries. Peut-être s'en créera-t-il d'autres bientôt? Car les progrès de l'infection hansénienne sont indéniables. Les médecins de l'Amérique du Sud jetaient récemment un cri d'alarme et ils exprimaient des craintes très vives au sujet du mal « aussi terrible et dangereux pour l'Amérique que la tuberculose pour l'Europe ». Ils demandent aujourd'hui que les lépreux soient isolés, comme ils le sont dans l'Inde, aux Etats-Unis, dans plusieurs de nos colonies.

Ces mesures draconiennes donneront-elles des résultats? Le problème de la lèpre sera-t-il résolu parce qu'on aura créé

des asiles où les « maudits » achèveront sans espoir leur lente agonie? Nous ne le croyons pas.

Le principe des lazarets est incompatible avec les idées actuelles de liberté, le besoin d'égalité qui tourmente tant d'hommes, et qui les poursuit jusque dans la maladie : il serait inique d'interner les seuls pauvres, et de ne pas imposer aux riches la même réclusion. C'est pourtant ce qu'envisagent certains gouvernements !

D'ailleurs, cette violation de la liberté individuelle à laquelle répugnent les sociétés modernes, assure-t-elle, au moins la sécurité générale? Rien n'est moins certain, rien n'est plus discutable. Les mesures d'exception doivent se fonder sur des faits évidents : le mode de contagion de la lèpre n'appartient pas à ce groupe de vérités lumineuses !

Et puis, il est des lèpreux dont l'affection reste ignorée. Comment les contraindre à se faire interner à vie? Si le mal est transmissible, si « la lèpre vient du lèpreux », ils continueront à jouer leur rôle de disséminateurs de germes, d'autant plus dangereux que personne ne se méfiera d'eux.

Pour toutes ces raisons, et pour que le combat contre la lèpre ne reste pas vain, il n'est qu'une solution, il n'est qu'une arme : le traitement médical de l'infection hansénienne.

M. le professeur Le Dantec, qui croit à l'efficacité des médications modernes de la lèpre, nous a demandé d'étudier celle qui s'est montré la plus active jusqu'à ce jour et qui promet de donner des résultats plus beaux encore, dans l'avenir.

Nous avons pu nous convaincre que l'huile de Chaulmoogra guérit beaucoup de lèpreux, et que le temps est proche où ce médicament, administré suivant des techniques nouvelles, atténuera la gravité d'un pronostic jusqu'ici terrible, tout en limitant de plus en plus le domaine géographique du mal.

Notre travail a eu pour but de définir l'huile de Chaulmoogra ; de montrer son rôle et celui de ses dérivés vis-à-vis de la lèpre, et nous en avons tiré des conclusions dont l'optimisme sera sans doute dépassé demain.

CHAPITRE PREMIER.

Généralités sur le Chaulmoogra

Le mot Chaulmoogra est un terme hindou qui sert à la fois à désigner un arbre de la famille des Bixacées, le fruit de cet arbre et l'huile médicamenteuse qu'il produit.

§ I. — ORIGINE DE L'HUILE DE CHAULMOOGRA.

Depuis plusieurs siècles les graines de certains arbres de la famille des Bixacées étaient employées au Siam, d'où elles sont originaires, contre toutes les affections de la peau, la lèpre en particulier. Ces graines, désignées sous le nom de « Lubrako » dans leur pays d'origine, étaient expédiées en Chine et dans l'Inde. Les Chinois les nommaient : Ta-fung-tse (Hauburry : matière médicale chinoise).

L'arbre qui produit ces graines est cité dans un herbier chinois de 1596, le Pen-Tsao.

1^o *Opinions anciennes sur la nature de cet arbre.* — Soubeyran et Dabry de Tiersant, dans leur traité de « Matière médicale chez les Chinois » (1874) ne sont pas affirmatifs sur la nature de l'arbre qui donne les graines utilisées dans la préparation de l'huile de chaulmoogra. Ils se contentent de répéter après Peter Smith que ce pourrait être *Gynocardia odorata*, ou encore une *hydnocarpée*, venant dans la province de Bien-Hoa et qui ne serait autre que *Hydnocarpus Anthelminthica* (opi-

nion émise par Pierre, dans sa « Flore forestière de la Cochinchine »).

Mais la plupart des auteurs continuaient d'attribuer au *Gynocardia odorata* seul, les graines de *Chaulmoogra*. Nous croyons que c'est Desprez qui s'éleva, le premier, contre cette erreur. Il étudia les graines de *Gynocardia odorata* et celles qui sont vendues dans les bazars de Calcutta, de Bombay et les drogueries de Paris, de Londres et de Hambourg sous le nom de semences de *Chaulmoogra*. Elles ne se ressemblent pas.

Les graines de *Gynocardia odorata* sont irrégulières, réparties sans systématisation dans la pulpe de la baie. Elles peuvent être ovoïdes ou aplaties par pression réciproque. Généralement brillantes et lisses, leur surface peut être, dans certains cas, tachetée de noir. Leur longueur atteint parfois 3 centimètres. Leur poids varie de 0, 05 gr. à 3 gr. 50. Un cent de graines prises au hasard pèse de 170 à 200 gr.

Les graines de *Chaulmoogra* du commerce, qui servent à la préparation de l'huile sont différentes de celles du *Gynocardia odorata*. Leur tégument est très cassant, strié longitudinalement à sa surface. L'albumen est brun-rougeâtre ou noir suivant l'âge. Il est souvent détaché de la graine, ce qui n'a jamais lieu dans *Gynocardia odorata*. Sa longueur varie de 2 à 3 centimètres, sa largeur de un demi centimètre à 3 centimètres. Il est huileux, et possède deux cotylédons plats, foliacés ou lancéolés avec une nervure médiane et deux nervures latérales. Desprez aurait trouvé de l'acide cyanhydrique dans la graine de *Gynocardia odorata*, mais n'en a point décelé dans celle de *Chaulmoogra* du commerce.

L'huile de *Chaulmoogra* ne provient donc pas du *Gynocardia odorata*. Desprez, dans son ignorance de l'arbre qui la fournit, supposa qu'elle était produite par *Gynocardia Prainii*.

2^e *Opinions modernes.* — Il est bien établi maintenant que l'huile de *Chaulmoogra* est retirée des semences d'un arbre de la famille des Bixacées (tribu des Prangiées), qui est l'*Hydnocarpus Heterophylla* Blume, ou *Taraktogenos Kurzii*. C'est un

arbre de 12 à 15 mètres de haut, à feuilles lancéolées luisantes, brièvement pétiolées. Les fleurs ont quatre à cinq sépales, et autant de pétales. Les graines sont contenues dans un fruit de la dimension d'une grosse orange, à écorce épaisse et dure, et enfouies dans une substance sucrée, très recherchée par certains espèces d'ours indigènes, qui brisent le fruit pour en extraire la pulpe laissant de côté la graine, dont se nourrissent les singes et les hérissons. Ces fruits mûrissent en juin et juillet.

Taraktogenos Kurzii pousse en Assam, en Birmanie, dans l'Est du Bengale. Il y est peu abondant, et ne se trouve que dans quelques fourrés marécageux, presque inaccessibles, même pour les indigènes qui font la récolte des graines. C'est ce qui explique la difficulté qu'on éprouve à se procurer de l'huile de Chaulmoogra de bonne qualité. Il est bien tentant pour l'indigène de cueillir, à peu de mal, les graines si abondantes de Gynocardia ou de quelque hydnocarpée. Le goût du lucre n'est pas spécial aux Européens ! Le professeur Rock, doyen honoraire de l'Université de Hawaïi, a été envoyé en mission par le Gouvernement américain, dans les jungles du Siam, du Bengale et de l'Assam, afin d'y étudier le problème de l'introduction des graines et des arbres de Chaulmoogra aux Etats-Unis. Après de longues recherches, il a formulé les conclusions suivantes :

L'huile de Gynocardia odorata est inerte.

L'huile de Chaulmoogra provient de Taraktogenos Kurzii, et de deux autres variétés d'hydnocarpées (probablement *H. anthelminthica* Pierre, et *Hydnocarpus Wightiana* Blume)

« Rock a pu rapporter une assez grande quantité de graines qui ont été semées aux Etats-Unis, en Floride, au Maryland, en Californie, et aux îles Hawaïi. Dans ces îles on dispose dès maintenant de 4.000 jeunes plants, prêts à être mis en pleine terre dans une zone préparée à cet effet, sur l'île Oahu ainsi que dans les vallées abritées de Nuanu et de Manoa derrière Honolulu ».

M. Marquès, consul de France à Honolulu, à qui nous avons

emprunté les lignes qui précèdent, exprime l'avis qu'il conviendrait de faire rechercher en Indochine les arbres qui fournissent l'huile de Chaulmoogra, en vue d'assurer leur conservation et la récolte régulière de leurs graines. Peut-être serait-il plus simple de solliciter du gouvernement de Washington la cession de quelques échantillons authentiques de *Taraktogenos Kurzii* et de les cultiver dans une de nos colonies.

§ II. — PRÉPARATION DE L'HUILE.

Aux Indes anglaises, pour extraire l'huile de Chaulmoogra, on concasse les fruits du *Taraktogenos kurzii*, pour séparer de la pulpe toutes les graines qu'on décortique ensuite.

Les amandes sont séchées au soleil, et pilées alors dans un mortier semblable à celui dont on se sert pour la décortication du riz. On les exprime dans un sac de toile à voile, à une température suffisamment élevée. Parfois le broyage des graines se fait dans un pressoir à huile, mais ce procédé n'est guère employé, car il laisse dans le marc une quantité d'huile considérable.

L'huile indigène n'est pas soumise à l'ébullition, ni épurée. Dans les bazars indiens on peut en trouver de deux sortes : Une huile limpide, brillante, d'une belle couleur paille. Une autre huile, trouble, laissant déposer un sédiment d'aspect terreux. Celle-ci est la plus employée en thérapeutique. On la fait bouillir et on la filtre avant de s'en servir.

§ III. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DE L'HUILE DE CHAULMOOGRA.

Elle a la consistance du beurre, à la température ordinaire. Elle renferme parfois des substances étrangères, sous forme de masses blanchâtres. Elle est de couleur plus ou moins foncée, suivant son degré de pureté. L'huile de Chaulmoogra dégage une

odeur fade, persistante, sui generis, qui rappelle un peu celle du beurre rance.

De saveur extrêmement âcre et brûlante, elle laisse un arrière-goût, très peu prononcé d'ailleurs, d'amande amère. Son absorption est difficile, impossible même pour un grand nombre de malades à qui elle inspire un insurmontable dégoût. A cause des falsifications très nombreuses dont elle est l'objet, l'huile de chaulmoogra n'a pas de propriétés physiques constantes. Le point de fusion varie avec l'échantillon étudié. Il est compris entre 32° 5 et 35° (Desprez).

L'huile de chaulmoogra colore en rouge le papier bleu de tournesol. Peu soluble dans l'alcool à basse température, elle l'est davantage dans l'alcool à chaud, et se dissout complètement, facilement, dans l'éther sulfurique, l'éther de pétrole, le chlore, le sulfure de carbone, le salicylate de méthyle, l'essence de térébenthine, la benzine.

§ IV. — COMPOSITION CHIMIQUE.

John Moss, en 1879 (Pharmaceutical journal) détermina les éléments de l'huile de chaulmoogra. La formule qu'il en donna diffère peu de celle de Roux (thèse de Paris 1890) :

Acide gynocardique	17,659
— palmitique	65,333
— hypogéique	5,560
— coccinique	2,010

Cette formule serait d'ailleurs incomplète. Il existe aussi, dans l'huile de gynocardia odorata, comme dans celle de chaulmoogra, des acides oléique et stéarique, peut-être des résines, qui seraient les facteurs actifs du médicament. Des recherches plus modernes ont montré que l'huile de Chaulmoogra comprend des acides gras à chaîne cyclique, avec un atome d'H instable. Les mieux connus sont l'acide hydnocarpique, et l'acide chaulmoogrique, dont nous étudierons les caractères et les applications thérapeutiques dans un chapitre ultérieur, auquel nous renvoyons le lecteur.

CHAPITRE II

Emploi thérapeutique de l'huile totale de Chaulmoogra.

L'huile de Chaulmoogra telle qu'on la retire des semences de *Taraktogenos kurzii*, est composée de plusieurs acides gras à points de fusion différents : c'est elle que nous désignons ici sous le nom d'huile totale.

L'emploi de l'huile de Chaulmoogra dans la thérapeutique des affections cutanées, de la lèpre en particulier, remonte à la plus haute antiquité. Les Chinois l'ont toujours considérée comme un remède précieux, et des écrits bouddhistes, vieux de plusieurs siècles, prônent les mérites des semences brutes de Chaulmoogra. C'est vers 1848 que des médecins anglais attirèrent l'attention des léprologues sur la valeur médicamenteuse de l'huile. Depuis elle s'est administrée soit par la voie digestive, soit par la voie hypodermique et intra-musculaire, ou par la voie intra-veineuse.

§ I. — VOIE DIGESTIVE.

Le docteur Grange de (Paris) regut, vers 1858, une petite quantité d'huile de Chaulmoogra, provenant de l'Ile Maurice où les indigènes l'employaient déjà contre la lèpre. Il l'essaya sur un « colonial » lépreux et syphilitique, qui fut beaucoup amé-

lioré. Vidal (1876). Hamelin (1881) eurent à se louer aussi de l'usage du Chaulmoogra.

Le formulaire de Bocquillon-Limousin de 1891, fait mention pour la première fois de l'huile de Chaulmoogra.

Plus près de nous, de nombreux auteurs, américains surtout, ont rapporté des exemples nombreux d'améliorations, et même des guérisons, obtenues par la seule administration par voie buccale de l'huile totale, donnée pendant longtemps.

Dyer (New-York médical News, 1905 p. 199), Heiser (Public Health Report, p. 1.855), Hopkins (New Orleans med. and Surg. journal, septembre 1916, p. 223), Connel (Journal of tropical medecine and hygiene, 1919, p. 37) et Hollmann (Journal of cutaneous diseases, juin 1919, p. 367) ont tout récemment encore utilisé, chez leurs malades, la voie digestive. Hollmann, qui a traité des lépreux pendant plus de douze ans, a vu de nombreux cas, où la disparition des manifestations du mal allait de pair avec la diminution graduelle du nombre des bacilles.

1° *Posologie.* — D'après Jeanselme et See, on doit commencer par de faibles doses : V gouttes matin et soir, par exemple. Puis on augmente de IV à VI gouttes par jour de façon à donner jusqu'à CXX et même CCXX gouttes dans les vingt-quatre heures. Brocq, Hallopeau sont partisans de ces doses élevées. « Comme médicament, dit Hallopeau, je ne puis que conseiller l'huile de Chaulmoogra, à des doses croissantes, jusqu'à CC-gouttes par jour, si elles sont supportées. »

On peut accorder quinze jours de repos au malade, tous les deux mois environ.

Mais il arrive fréquemment que les malades manifestent de l'intolérance pour l'huile de chaulmoogra, bien avant d'atteindre ces doses thérapeutiques. Certes, on connaît des cas où ce médicament était admirablement supporté par les voies digestives. Quelques malades le prennent « ad libitum », et dans certaines contrées où le chaulmoogra présente la consis-

lance du beurre, de nombreux sujets peuvent l'ingérer, sous forme de bols non dosés, pendant de longs mois, sans éprouver aucun trouble digestif. Le docteur Kieffer a vu, pendant son séjour à la Nouvelle-Calédonie, un lépreux indigène absorber jusqu'à trois cuillerées à bouche par jour d'huile de Chaulmoogra. Desprez signale, dans sa thèse, qu'un malade de la Guyane française dans un désir immodéré de guérison, était parvenu à supporter douze grammes par jour, pendant plusieurs mois.

Mais ces faits là sont tout de même l'exception. Bien plus nombreux sont les cas où les malades doivent interrompre le traitement, avant d'arriver à la dose utile qui est de C gouttes par jour au minimum (Jeanselme). L'huile de Chaulmoogra détermine généralement une irritation marquée de la muqueuse digestive, et cette irritation aboutit souvent à la gastro-entérite.

2^o *Procédés d'administration.* — On a usé de divers subterfuges pour ménager la susceptibilité des voies digestives, et masquer le goût du médicament :

Le professeur Le Dantec prescrit l'huile de Chaulmoogra en cachets, que le malade prépare de la façon suivante : « Liquer l'huile à une douce chaleur, verser V gouttes sur un peu de poudre de réglisse ou de lycopode, malaxer et renfermer dans un cachet. »

Jeanselme enrobe l'huile dans des capsules kératinisées qui résistent au suc gastrique et ne se dissolvent que dans l'intestin. Unna formulait des pilules savonneuses kératinisées. Veyrières fait une émulsion huileuse dans de la gomme. Stévenel, concurremment aux injections intra-veineuses qu'il a préconisées le premier, où à défaut de celles-ci, donne son émulsion par la voie buccale, à des doses variant de 15 à 150 cc par jour, selon la répugnance plus ou moins grande du sujet pour l'odeur et la saveur du Chaulmoogra. Jamais la préparation de Stévenel n'a déterminé de diarrhée. Avec les fortes doses — ce qui prouve l'action sur les lèpromes — on observe la congestion de ceux-ci, et une élévation de température.

En cas de répugnance invincible pour l'huile de Chaulmoq-

gra, on peut utiliser la voie rectale pour l'administration du remède. C'est ce qu'a fait Hallopeau. Stévenel, a lui aussi, traité par le moyen de lavements, un Martiniquais qui s'en trouva très bien. Voici comment il procédait :

Après un grand lavement évacuateur, il introduisait lentement dans le rectum 100 à 150 cc de son émulsion, à l'aide d'une poire à lavement. L'auteur a pu constater que l'émulsion était complètement absorbée par la muqueuse intestinale, après quelques heures.

Presque tous les médecins qui ont soigné des lépreux ont cherché à combattre l'intolérance provoquée tôt ou tard par le Chaulmoogra, en soumettant leurs malades au régime lacté absolu. Il est certain que le lait favorise l'absorption de doses massives du médicament. Dans le service de Brocq, à l'hôpital Saint-Louis, on a donné, dans le même but, des ferments lactiques, de l'eau lactosée à volonté.

Patron Espada (Mexique), affirme que l'intégrité de l'estomac, aussi nécessaire au lépreux qu'au tuberculeux, est conservée chez les patients soumis au régime lacté absolu, régime qui assure, d'autre part, le bon fonctionnement du rein. Il donne la formule et les indications suivantes :

Huile de Chaulmoogra 250 gr.

Acide phénique neigeux 10 centigr.

« Le malade, soumis au régime lacté absolu (3 ou 4 litres de lait par jour, à boire par petites quantités espacées), prend le premier jour X gouttes de la formule sus-indiquée, dans une infusion de thé ou de menthe. Les jours suivants, la dose est augmentée de II gouttes à chaque prise. Et progressivement le nombre de gouttes s'accroît de IV à V, trois fois par jour. La dose quotidienne est portée à 45 grammes, au bout de deux mois et demi. La médication est suspendue ensuite, et le malade est autorisé à reprendre un régime substantiel.

L'amélioration ne devient réellement nette qu'après administration, pendant plusieurs jours, de cette forte dose de 45

grammes. A partir de ce moment, la marche de la guérison est rapide. »

S'il y a de la diarrhée au cours de cette médication intensive, Espada conseille de suspendre le remède pour la faire cesser. Malgré toutes ces précautions, il est rare que les malades supportent longtemps l'huile de chaulmoogra, par la voie digestive. Pour cette raison là, et aussi dans le but d'augmenter les effets heureux de ce précieux médicament, on a cherché d'autres moyens de l'administrer.

§ II. — VOIES HYPODERMIQUE ET INTRA-MUSCULAIRE.

Nous avons dit les inconvénients graves que présente l'ingestion d'huile de Chaulmoogra. En outre, beaucoup d'auteurs admettent que cette ingestion est aveugle et sans précision. « Il est, disent-ils, impossible de savoir, suivant les variations individuelles du chimisme stomacal, pancréatique et intestinal quelle est la proportion d'huile de chaulmoogra absorbée. »

On a donc utilisé d'autres voies d'administration. Mais il, n'était pas facile d'injecter le médicament sous la peau, ou dans les muscles, car il est quasi-solide aux températures ordinaires de nos pays. La difficulté fut surmontée, cependant par de nombreux chercheurs.

Tourtoulis-Bey signalait en 1899, à la Société de dermatologie et de syphiligraphie, le cas d'un malade qu'il soignait depuis longtemps par injections sous-cutanées. En six années, ce sujet avait reçu 584 injections de 5 grammes, soit un total de 2.920 grammes d'huile de Chaulmoogra. Les premières injections étaient presque quotidiennes. Dès le début de ce traitement, Tourtoulis-Bey fut témoin d'une rapide amélioration, et il pouvait dire, au moment de sa communication que la guérison de son malade durait depuis six ans. Ce fut, pour Besnier, l'occasion d'affirmer à nouveau, qu'il attribuait à l'huile de Chaulmoogra la priorité sur tous les autres médica-

inents employés contre la lèpre. Tourtoulis Bey avait employé l'huile pure, stérilisée par la chaleur. A l'aide d'une aiguille très longue, il pratiquait les injections à la face externe des quatre membres, et comme il prenait toutes les précautions désirables d'asepsie, il n'eut jamais d'accident, jamais il ne se fit d'abcès. Au moment de l'emploi, les ampoules d'huile étaient plongées dans de l'eau suffisamment chaude, de façon à rendre le médicament facilement injectable.

Jeanselme, Hallopeau, Raynaud (d'Alger), Amaral, usèrent aussi de ce procédé, mais ils faisaient leurs injections aussi bien intra-musculaires que sous-cutanées.

Assez souvent, ces injections donnaient naissance à des nodosités douloureuses, ce qui en limitait l'emploi. Beaucoup de lépreux trouvaient moins désagréable d'avaler 10, 20, 40 pilules, ou quelques bols de Chaulmoogra, que de se laisser administrer le médicament de façon aussi brutale.

Du Castel, comme d'autres auteurs d'ailleurs, avait en outre signalé le danger d'embolie graisseuse du poumon et d'accidents à forme syncopale, à la suite d'injections intra-musculaires d'huile de Chaulmoogra, dont on avait également observé l'enkystement dans les masses musculaires.

Ces inconvénients étaient dus, en partie aux doses massives, en partie aux impuretés de l'huile et à sa consistance.

Diverses formules ont été réalisées dans le dessein d'obtenir une huile facilement injectable.

1^o *Traitement de Jeanselme.* — La préparation suivante de Jeanselme aurait donné toute satisfaction à son auteur :

Huile de Chaulmoogra lavée à l'alcool, filtrée sur coton et stérilisée à 100°	1 partie.
Huile composée	1 partie.

L'huile composée se formule ainsi :

Gaïacol	0 gr. 50
Camphre	0 gr. 25
Huile de vaseline stérilisée, filtrée ...	} 44 5 gr.
Vaseline stérilisée et filtrée	

« Un centimètre cube de cette huile injectable contient environ XXIII gouttes d'huile de Chaulmoogra, de sorte qu'une injection de 6 cc., qu'on peut facilement renouveler 3 fois par semaine, introduit chaque fois près de 140 gouttes de principe actif. Ces injections sont à peu près indolentes. Elles ne provoquent pas d'induration et peuvent être continuées indéfiniment. Elles n'ont jamais été suivies d'embolie graisseuse des poumons ». (*Presse médicale* 2 déc. 1922, p. 989).

Le Dr Robineau a poursuivi, pendant plus de 18 mois, des essais de traitement de la lèpre au Cameroun (province d'Ebolawa). Les résultats obtenus ont attiré plus de 250 indigènes aux léproseries d'Ebolawa. La méthode de Jeanselme fut appliquée à tous les malades atteints de lèpre maculaire. Une cinquantaine de lépreux reçurent de petites quantités d'huile de Chaulmoogra par la voie intra-musculaire : 1 cc., par semaine pendant le premier mois, 2 cc. les mois suivants. Robineau ne constata jamais chez eux ni réaction fébrile, ni abcès. Il se félicite des résultats obtenus après trois mois de ce traitement, bien que les doses injectées aient été très minimales, en comparaison des quantités d'huile de Chaulmoogra dont l'absorption est nécessaire, si l'on utilise la voie digestive.

2° *Traitement de Pomaret*. — Cet auteur procède de la façon suivante pour obtenir une huile de Chaulmoogra fluide : Il fait liquéfier, à température peu élevée, 100 cc. d'huile, dont la consistance est celle du beurre. Dans une éprouvette graduée, il ajoute q. s. d'eucalyptol pour compléter 100 cc. Le mélange est agité, puis filtré. L'eucalyptol se dissout dans l'huile et lui confère la curieuse propriété de rester fluide à toutes les températures. On prépare des ampoules de 2 cc.

Robineau a utilisé à Ebolawa une formule voisine de celle-là, et déclare qu'il en est très satisfait. Il fait un mélange d'aiouni et d'eucalyptol dans les proportions suivantes :

Aiouni	60 gr.
Eucalyptol	40 gr.

(L'aïouni est une huile de Chaulmoogra purifiée, liquidifiée, de couleur jaune citron, préparée par Alf. Cousin, pharmacien à Lausanne, en Suisse. Les Allemands l'employaient beaucoup au Cameroun).

Le même auteur a traité, de juin à septembre 1920, 43 lépreux dont l'affection revêtait la forme maculaire, par des injections intra-musculaires d'une mixture répondant à la formule :

Huile de Chaulmoogra .	150 gr.
Alcool à 95	30 gr.
Ether sulfurique	35 gr.

Une fois le mélange obtenu, on filtre sur papier épais, à l'abri de l'air, pour empêcher l'évaporation de l'alcool-éther (sous une cloche à microscope par exemple). Après filtration cette composition présente un aspect limpide ; elle est d'une belle couleur jaune d'or.

A la suite d'injections de cette préparation, Robineau constata chez 33 sujets, soit dans 76,7 % des cas, une atténuation notable des macules. Aucune amélioration ne fut relevée chez 5 malades qui, fait à noter, étaient toutes du sexe féminin. Malheureusement, en septembre 1920, le manque d'huile de Chaulmoogra obligea d'interrompre ce traitement qui commençait précisément à porter ses fruits.

De toutes les expériences qu'il a faites, Robineau conclut que les lèpres maculaires sont plus influencés que les lèpres maculo-atrophiques. Sur 42 malades atteints de forme maculaire, 13 ont vu disparaître à peu près complètement leurs lésions. Ceci n'est-il pas un témoignage de la valeur thérapeutique de l'huile de Chaulmoogra? Notons, en effet, que ces résultats ont été obtenus en peu de temps, quand il faudrait, dans une affection dont l'évolution est si lente, un traitement de longue haleine, poursuivi des mois et des mois, avec une patience inlassable.

3^e *Traitement de Mercado et Heiser.* — En Amérique, en Nigérie anglaise, aux Fidji, on a beaucoup utilisé la préparation suivante, formulée par Mercado et Heiser :

Huile de Chaulmoogra	60 cc.
Huile camphrée	60 cc.
Résorcine	4 gr.

On stérilise à l'ébullition. On commence par une injection de 2 cc. par semaine, puis on augmente progressivement la dose jusqu'à 12 cc. administrés en une semaine, en deux fois (chaque cc. renferme en moyenne XX gouttes d'huile de chaulmoogra). On revient à la dose initiale, et on recommence la série. Pour éviter les dangers de l'embolie graisseuse qui surviendrait fatalement si l'injection était poussée dans une veine, il est indiqué d'enfoncer d'abord l'aiguille sous la peau ou dans le muscle, et de s'assurer qu'il n'apparaît pas de sang à son pavillon. On ajuste alors l'embout de la seringue.

Heiser, dans le *New-York medical Journal* (février 1916, p. 289) rapporte la guérison du 28 malades, obtenue par l'emploi de cette association médicamenteuse.

Ph. Hooper s'en est servi, aux îles Fidji. Il en pense grand bien. Cet auteur a soigné de très nombreux lépreux. Nous tenons à citer ici son opinion sur la valeur du traitement actuel de l'infection hansénienne : « Je crois, dit-il, que tous les cas de lèpre purement tégumentaire (caractérisés par des macules, sans lésions nerveuses appréciables, ni formations nodulaires et qui ne présentent pas de bacilles dans le mucus nasal) peuvent être guéris par les méthodes modernes, que beaucoup de cas de lèpre nerveuse peuvent l'être également, de même que certains cas de lèpre nodulaire. Guérison ou échec dépendent beaucoup, d'ailleurs, de la précocité du diagnostic et du traitement ».

Hooper attribue les résultats heureux qu'il a obtenus au traitement hygiénique général et aux injections intra-musculaires d'huile de chaulmoogra; selon la formule de Mercado.

Pendant les années 1918 et 1919, 23 lépreux hospitalisés à l'asile des Fidji, considérés comme guéris, ont été renvoyés sur parole. Un seul, ayant fait une rechute, est revenu se faire soigner. En 1921, 6 autres sujets ont été libérés dans les mêmes conditions.

Nous ne citerons pas toutes les communications qui ont trait à l'emploi de cette combinaison de Mercado, ou de quelques autres de formules semblables. Elles sont légion, et toutes font connaître des améliorations notables, ou des guérisons. Qu'il nous suffise de rappeler les noms de Hopkins, de Mac Coy et Hollmann, d'Armellini, de Bercovitz, de Coghill, de Hall, de Cadbury, de Connell et Dean.

Currie et Hollmann, ont employé, en 1916, la préparation suivante :

Iode	1 gr.
Huile d'eucalyptus	8 cc.
Camphre	2 gr.
Huile d'olive	147 cc.
Huile de Chaulmoogra	150 cc.

Mélanger dans l'ordre et utiliser tiède. Dose maxima : 10 cc. pour une injection intra-musculaire, une fois par semaine.

Nous avons pu lire 12 observations publiées par ces auteurs en 1919, et concernant des malades chez lesquels on ne trouva plus de bacille de Hansen, après traitement par les mixtures d'huile de Chaulmoogra. Seuls, 2 de ces lépreux firent des rechutes : l'un après 7 mois, l'autre au bout de 2 ans.

4^e *Inconvénient de ces méthodes.* — Malgré les techniques perfectionnées employées par la plupart des léprologues, malgré tout le bénéfice que les lépreux pouvaient tirer du traitement par l'huile de Chaulmoogra rendue injectable pour l'usage sous-cutané ou musculaire, beaucoup trop d'accidents et d'incidents venaient encore rappeler que le mode d'administration

idéal de ce précieux remède restait à trouver. Les injections étaient toujours plus ou moins douloureuses. Parfois encore elles déterminaient la formation de kystes à contenu huileux, susceptibles de s'abcéder (Com. de Pautrier à la Soc. fr. de Dermatologie, 5 mars 1914). Il faut être averti du danger d'infiltration des injections intra-musculaires de Chaulmoogra, pour ne pas recourir hâtivement à l'incision lorsqu'il y a fluctuation au siège des piqûres. L'huile se résorbe lentement par la suite.

Carl Voegtlin, Smith et Johnson (Prof. à Washington), dans leur étude sur la valeur thérapeutique de l'huile de Chaulmoogra dans la tuberculose, ont fait à des cobayes des injections intra-musculaires de cette huile. Ils ont trouvé qu'elle est très irritante et, qu'elle détermine un œdème local, avec nécrose des tissus, même à faible dose (1 cc.). Au microscope, le tissu injecté leur a montré l'atrophie et la dégénérescence des fibres musculaires. Ils ont obtenu cette dégénérescence avec 10 milligr. d'huile. Les injections sous-cutanées produisent aussi des hémorragies locales, des épaissements, de la nécrose.

En outre, malgré toutes les précautions observées, Stévenel a vu des malades être brusquement pris d'accès de toux, de suffocation et de cyanose de la face. Ces accidents graves ont amené cet auteur à chercher un moyen d'administrer le chaulmoogra, à la fois plus efficace et moins dangereux. Nous allons étudier maintenant la méthode de traitement que Stévenel a le premier mise en pratique. Les beaux résultats qu'il a obtenus, et que d'autres auteurs ont également signalés après lui, d'sent la grande valeur du traitement de la lèpre par les injections intra-veineuses d'huile de chaulmoogra.

§ III. — VOIE INTRA-VEINEUSE.

Pour échapper aux inconvénients et aux dangers des méthodes anciennes de traitement de la lèpre par l'huile de Chaulmoogra, chimistes et médecins essayaient, depuis longtemps déjà, d'isoler les principes supposés actifs dans

ce médicament. Stévenel était au courant de leurs travaux; mais il considérait, peut-être avec raison, qu'il valait mieux administrer aux lépreux la totalité de l'huile. Il semble qu'il soit encore bien téméraire d'accorder une valeur curative à l'un des éléments de ce remède et de la refuser à tous les autres.

1^o Procédé de Stévenel. — En collaboration avec le Dr Noc, Stévenel chercha donc, en 1911, un procédé plus sûr pour l'administration du Chaulmoogra. Il eut l'idée, très ingénieuse pour l'époque, de fabriquer une émulsion d'huile de Chaulmoogra assez parfaite pour que les globules d'huile aient des dimensions inférieures, ou au plus égales, à celles des hématies.

Puisque le sang se charge, après les repas, d'une émulsion grasseuse venant du chyme, il apparut à l'auteur qu'il était possible d'y injecter directement une autre émulsion de graisse dont le grain fût suffisamment fin.

Avec Noc, il réalisa donc une émulsion de 5 cc. d'huile de chaulmoogra pour 150 cc. de sérum physiologique. Et pour vérifier l'innocuité de cette préparation, Stévenel et son collaborateur entreprirent la série des expériences suivantes :

a) Deux cobayes reçurent, l'un 1 cc., l'autre 2 cc. de l'émulsion dans une veine superficielle du cou.

b) Un mouton reçut, à quinze jours d'intervalle, 5 puis 15 cc. par la veine marginale de l'oreille.

Dans tous ces cas, il ne se produisit aucun accident. A la suite de cette étude, une injection de 50 cc. fut projetée chez une lépreuse, dans une veine du pli du coude. L'aiguille s'étant cassée au cours de l'opération, la dose injectée ne fut que de 20 cc. La malade supporta parfaitement l'émulsion de Stévenel.

Le Dr Noc trouvait insuffisamment riche en huile la préparation de son ami. A son instigation, une autre formule fut réalisée qui contenait 2 cc. d'huile de chaulmoogra pour 5 cc. d'eau distillée; elle était à grains très fins, comme dans le premier cas.

L'injection de 1 cc. de cette nouvelle émulsion dans la veine

marginale de l'oreille d'un lapin, détermina la mort de celui-ci en 3 minutes, par coagulation du sang dans les gros troncs veineux du cou. Cet accident était dû, certainement, à la trop forte proportion d'huile, et par conséquent à la trop grande concentration du savon d'huile de Chaulmoogra formé pendant la préparation et l'alcalinisation de l'émulsion. Stévenel revint à la première formule et ne s'en servit que par la voie intramusculaire et sous-cutanée, à la dose de 5 cc. par injection. Il obtint des résultats satisfaisants. Pour augmenter les effets du remède, il l'administrait aussi par la bouche, à la dose de deux cuillerées à soupe par jour.

A son retour à la Martinique, en 1916, Stévenel reprit l'étude de la question des injections intra-veineuses. Ses travaux l'amènèrent à composer une émulsion analogue à sa préparation de 1911, mais dans laquelle le sérum physiologique était remplacé par de l'eau distillée; elle avait le mérite d'être à la fois plus stable et isotonique au sérum sanguin.

Nous empruntons à Stevenel la description de son procédé :

« Dans un vase conique en verre, on verse 5 cc. d'huile de Chaulmoogra. Après avoir bien homogénéisé cette huile par battage avec un agitateur en verre, on y verse au moins XX gouttes de solution normale de soude et on agite violemment avec l'agitateur. L'huile blanchit et forme une sorte de crème consistante, ressemblant à de la mayonnaise.

C'est à ce moment que l'émulsion se forme, une partie de l'huile étant saponifiée par la soude. Il faut donc agiter d'autant plus violemment et longtemps qu'on désire un grain plus fin.

Dans un flacon d'Erlenmeyer de 250 cc., on a placé 150 cc d'eau distillée. On verse progressivement, en continuant à agiter, de cette eau distillée dans le verre, pour reverser ensuite tout le contenu du verre dans le flacon d'Erlenmeyer. En agitant le flacon, on y ajoute goutte à goutte la quantité de soude normale nécessaire pour que l'émulsion commence à bleuir légèrement le papier rouge de tournesol. La quantité de soude nécessaire pour alcaliniser légèrement l'émulsion est variable suivant la provenance de l'huile, et suivant qu'on a prélevé l'huile dans la partie liquide de la surface, ou dans la partie presque

solide du fond du flacon. Dans nos diverses préparations, elle a varié de 60 à 125 gouttes pour 5 cc. d'huile.

Pour s'assurer que les globules de l'émulsion ne sont pas trop gros, et que l'émulsion est sensiblement isotonique, on examine au microscope, sous lamelle, une goutte d'émulsion mélangée à une goutte de sang. Si les globules étaient plus gros que les hématies, il faudrait recommencer la préparation de l'émulsion. S'il n'y avait que quelques rares globules trop gros on pourrait s'en débarrasser en filtrant sur papier filtre ordinaire, mouillé préalablement.

Nous obtenons couramment au laboratoire, une émulsion dont les globules n'atteignent pas 3 millièmes de mm.

L'émulsion est stérilisée à l'autoclave à 100°; elle peut être répartie en tubes scellés. Quand on l'a laissée reposer longtemps, une fine crème tend à surnager; une agitation de quelques instants suffit à la faire disparaître, et le grain de l'émulsion n'en est pas modifié.

La dose à injecter est de 5 à 50 cc., 2 à 3 fois par semaine suivant susceptibilité.

2° *Procédé de Vahram.* — Le 14 janvier 1916, Brocq présentait à la société médicale des hôpitaux de Paris, un travail de Vahram sur le traitement de la lèpre par injections intra-veineuses d'huile de chaulmoogra. Les mêmes raisons qui avaient poussé Stévenel à rechercher une voie nouvelle d'administration, incitèrent Vahram à préparer une suspension d'huile dont les grains fussent assez fins pour en permettre l'introduction dans les veines. Après bien des tâtonnements, Vahram trouva la formule qui répondait à ce desideratum. Et les grains de sa pseudo-solution étaient assez ténus pour rappeler en quelque sorte la dimension des micelles. Vahram prépare une émulsion d'huile de Chaulmoogra, en présence de gomme arabique. Après dessiccation dans le vide, cette émulsion est soumise à une porphyrisation prolongée, remise en suspension dans le volume initial, puis stérilisée à 110°. Chaque cc. contient 0 gr. 0114 de gomme et 0 gr. 00072 d'huile de chaulmoogra. Cette émulsion a l'aspect laiteux.

Vahram pensa que la finesse des particules huileuses obtenues par son procédé, et, par conséquent la multiplication de la surface agissante, produirait des effets médicamenteux intenses. Des essais entrepris sur l'animal engagèrent l'auteur à employer chez l'homme, par voie intra-veineuse, un remède dont l'innocuité ressortait nettement des expériences faites chez le lapin et le chien. La dose toxique chez le lapin et le chien est de 0 gr. 0004 par kgr de poids d'animal. Or la dose thérapeutique injectée à l'homme n'est que de 0 gr. 00002 par kgr.

En outre, pour avoir une légère hémolyse, il faut injecter 0 gr. 0002 par kgr. chez ces animaux (dose dix fois plus forte que la dose thérapeutique, rapportée au kgr. d'individu).

Nous renvoyons au mémoire original de Vahram, paru dans le Progrès Médical (janvier 1916), pour la suite des expériences. Vahram conseille de conduire le traitement de la façon suivante :

« Faire la 1^{re} injection de 1/4 cc. Augmenter progressivement de 1/10 cc. à chacune des injections suivantes (jusqu'à 2 cc.) Maintenir cette dose jusqu'à la 20^e injection. A partir de ce moment, suspendre les injections intra-veineuses, et continuer, si l'on désire, par des injections hypodermiques.

Par la voie sous-cutanée, commencer à 1 cc. Augmenter de 1/2 cc. ou 1 cc., jusqu'à 5 cc. Rester à cette dose jusqu'à la 20^e injection, et après huit à quinze jours de repos, reprendre le traitement par voie intra-veineuse. Continuer ainsi en alternant les deux traitements, en se basant sur les résultats thérapeutiques obtenus. Ces injections (intra-veineuses et sous-cutanées), doivent être faites tous les deux jours ».

Après Stevenel et Vahram, de nombreux médecins ont eu recours aux injections intra-veineuses de mixtures à base de Ghaulmoogra, aussi bien qu'à l'huile seule, pour le traitement des lépreux.

3^e Procédé de Cavazzoni. — Au II^e Congrès Sud-Américain de Dermatologie et syphiligraphie (1921), le Dr Luis Cavaz-

zoni, relata ses travaux sur l'infection hansénienne. Pour rendre plus rapide et plus intime l'action du Chaulmoogra sur l'agent causal de la lèpre, et sur les lésions qu'il produit directement ou indirectement, dans l'organisme humain, cet auteur cherchait depuis un certain temps une formule de cette huile qu'on puisse injecter par voie endo-veineuse, sans que le produit ait été altéré dans sa composition chimique.

Après de nombreux essais, il adopta la formule suivante (du Dr Crovato, directeur de la pharmacie municipale d'Ascension) :

Huile camphrée à 5 %	} aa
Huile de Chaulmoogra de T. Kurzii ..	

Cette préparation contient 0 gr. 18 de chaulmoogra par cc. Sa réaction acide est de 1,57 exprimée en acide phénique.

L'auteur l'expérimenta sur des cobayes, à l'Institut de Bactériologie de la Faculté de Médecine du Paraguay.

Il injecta donc à ces animaux de 1/4 cc. à 1 cc. 3/4 de la mixture, en 7 injections espacées de 3 jours. Les cobayes, pesant en moyenne 250 gr., moururent après la 7^e injection, dans l'espace de deux à trois heures. Dès la 4^e injection, et après chacune des suivantes, ils présentèrent les signes observés par Rosello, à la suite de l'administration intra-veineuse d'huile camphrée. Pour tuer ses cobayes, Cavazzoni dut leur injecter une dose de camphre double de la dose considérée comme fatale par les autres auteurs; il attribue au camphre et non à l'huile de Chaulmoogra la mort des animaux traités.

Le traitement de Cavazzoni est appliqué aux lépreux les plus gravement atteints de l'hôpital national d'Ascension. Nous n'avons pu connaître les résultats qu'il a donnés.

4^o *Procédé des îles Fidji.* — Aux îles Fidji, où les essais de cure de la lèpre sont conduits avec beaucoup de méthode et de ténacité, les injections intra-veineuses d'huile de Chaulmoogra sont également en honneur.

Ph. Harper, qui y dirige la léproserie de Makogai, croit fermement à la curabilité de la lèpre, et l'affirmait encore récemment, en un remarquable article du « British Medical Journal » : « La lèpre n'est pas incurable, et ne doit pas inspirer plus d'horreur que bien d'autres maladies. Mais, tout en la désapprouvant, on ne peut méconnaître l'aversion que soulèvent les lépreux, aversion due à la rareté de l'affection dans les pays civilisés, et à l'ignorance du grand public pour tout ce qui la concerne. Cette aversion disparaîtra bientôt, avec les progrès de la connaissance, comme s'est évanouie celle qu'engendrait il y a vingt ans, la maladie du sommeil. On ne peut qu'applaudir à la campagne humaine des léprologues de Hawaii, qui ont entrepris l'éducation du public, en vue de déraciner ce sentiment digne d'un autre âge. La lèpre est une maladie d'une contagiosité si faible qu'elle semble être le type des affections à soigner chez soi ».

Harper a tout essayé pour guérir les nombreux lépreux de Makogai. Les injections intra-veineuses de tartre stibié ne lui ont donné aucun résultat : il les considère comme absolument inutiles dans la lèpre. Les injections intra-musculaires d'éthers éthyliques de l'huile de Chaulmoogra sont douloureuses ; elles ont aussi l'inconvénient d'être très coûteuses. Ce même reproche s'applique à l'administration intra-veineuse et buccale d'hydnocarpate de soude, moins efficace que l'huile de Chaulmoogra naturelle, donnée par les mêmes voies. Harper n'accorde à l'hydnocarpate de soude qu'une seule supériorité sur l'huile totale : si on manque la veine et qu'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané, on cause moins de douleur si l'on emploie l'hydnocarpate, qui est en outre beaucoup plus rapidement absorbé dans ce cas.

Cette réserve faite, Ph. Harper, donne la préférence aux injections intra-veineuses de l'huile de Chaulmoogra.

Il a d'abord utilisé des mixtures diverses, dont voici les formules :

<i>Iode</i>	6 gr.
<i>Ether</i>	{ à à 175 cc.
<i>Huile de Chaulmoogra</i>	

Les 2 ou 3 premiers jours, on injecte 1/2 cc. de cette préparation et on arrive graduellement à 1 cc. environ. Cette dose est administrée 6 jours par semaine et peut-être continuée longtemps.

<i>Phénol</i>	10
<i>Ether</i>	250
<i>Huile de Chaulmoogra</i>	750

S'administre comme la 1^{re} formule.

Puis il a semblé à Harper qu'il valait mieux utiliser l'huile de Chaulmoogra pure.

Une bonne huile de Chaulmoogra comprend, à la température des Fidji, deux parts à peu près égales de constituants solides et liquides. On la stérilise par la chaleur, et on en injecte $\frac{1}{3}$ à $\frac{2}{3}$ cc. à la température du corps, 2 à 3 fois par jour.

L'intention présente de Harper est d'accorder un repos d'une quinzaine, après quatre semaines d'injections.

Le traitement ainsi conduit est continué jusqu'à ce que survienne une « réaction de traitement ». On l'arrête alors jusqu'à disparition de cette réaction. Celle-ci se traduit par de la fièvre, une éruption pustuleuse, des névralgies. Lorsqu'elle est à son apogée, il est difficile, sinon impossible de la distinguer de la vraie fièvre lépreuse. Mais celle-ci laisse des lésions accrues, une déchéance plus accentuée, tandis que l'autre est suivie d'un mieux définitif.

La « fièvre réactionnelle » peut survenir après des semaines et des mois d'une médication endo-veineuse dont les résultats avaient été nuls jusque-là.

Les doses d'huile de Chaulmoogra utilisées par Harper sont 40 fois plus fortes que celles de Stevenel et 100 fois plus considérables que celles de Vahram.

De 1920 à 1922, Harper a fait, à l'asile de Makogai plus de 36.000 injections intra-veineuses d'huile de chaulmogra. Syphilis, maladies de cœur bien compensées, tuberculose, maladies à filaires ne sont pas nécessairement des contre-indications. Le traitement a même arrêté des albuminuries rebelles jusque là. Nous verrons, plus loin, les résultats qui ont été obtenus aux Fidji, et qui sont vraiment très démonstratifs de la valeur du traitement inauguré par Stévenel.

5° *Comment agissent ces injections intra-veineuses?* — « Après chaque injection, il se fait une congestion assez intense des lépromes, dit Stévenel, des douleurs réapparaissent quelques minutes, ce qui semble indiquer que le médicament a réellement une action élective sur les lésions lépreuses ». Puis rapidement, on voit s'affaïsser les nodules, en même temps que renaît la sensibilité, et que disparaissent les lésions ouvertes.

Parfois on observe des douleurs rachidiennes passagères, mais assez violentes, au niveau des lombes. Congestion et douleur sont d'autant plus intenses que la dose injectée est plus forte, de façon générale.

Mais certains lépreux sont incommodés par 5 cc. d'émulsion alors que d'autres supportent très facilement une injection intra-veineuse de 50 cc. de cette même émulsion.

Chez deux de ses malades, Stévenel a vu des lépromes de la grosseur d'une lentille se ramollir assez brusquement, et former comme de petits furoncles, qui se sont vidés et qui ont guéri, ne laissant aucune trace. Le plus expulsé contenait des bacilles de Hansen, mais ceux-ci au lieu d'être agglomérés en globies, comme dans toute suppuration lépreuse, étaient inclus, au nombre de deux ou trois seulement, dans des polynucléaires.

Nous étudierons dans un chapitre particulier l'action de l'huile de Chaulmoogra sur le *Bacillus Lepræ*. Disons déjà, cependant, que beaucoup d'auteurs ne croient pas qu'elle ait un rôle simplement antiseptique. Les injections de ce médica-

ment déterminent une hyperleucocytose transitoire qui demande à être étudiée. Y a-t-il intervention d'un facteur liposoluble, d'une vitamine qui n'est pas encore isolée, comme le croit le Pr Le Dantec? Les résultats obtenus par l'administration d'huile totale, supérieurs à ceux qui ont été observés jusqu'ici avec les dérivés divers, semblent donner raison à cette thèse. Ce sera l'œuvre de demain d'en fournir la preuve.

6^e Résultats obtenus par les injections intra-veineuses. — Tous les auteurs qui ont administré l'huile de chaulmoogra dans les veines, ont connu de beaux succès thérapeutiques. Il y a beaucoup de sceptiques parmi les médecins qui ne voient guère de lépreux, ou qui n'ont lutté contre l'infection hansénienne qu'avec des armes aujourd'hui démodées... ou trop à la mode. Mais ceux qui, dans les léproseries répandues par le monde, luttent inlassablement contre le mal, ceux-là ont espoir, et ils le disent. Ils affirment qu'ils ont amélioré beaucoup, beaucoup de sujets, et qu'ils ont donné la guérison à beaucoup d'autres. Ils attendent davantage encore de l'avenir. Nous allons rapporter des faits, nous citerons des observations, des statistiques qui nous semblent particulièrement probantes, et sur lesquelles se fonde l'optimisme de nombreux léprologues.

Le Dr Stévenel, de 1916 à 1918 a soigné une vingtaine de lépreux au Préventorium Colonial de Fort-de-France. Il leur administrait, 2 ou 3 fois par semaine, des injections intra-veineuses de son émulsion, à des doses variant de 5 à 50 cc., suivant la susceptibilité de chaque malade. Tous ceux-ci ont été améliorés à des degrés divers. Quelques-uns, dont l'affection était au début, ont vu tous les symptômes morbides disparaître peu à peu. En même temps, les malades prenaient 15 à 150 cc. de l'émulsion par voie digestive, la variabilité de ces doses s'expliquant par la répugnance plus ou moins grande du sujet pour l'odeur et la saveur du Chaulmoogra. Cette ingestion n'a jamais provoqué de diarrhée. Elle est, certes, moins efficace que les injections intra-veineuses, mais elle doit les remplacer si elles sont impossibles, et dans tous les cas, intensifier leurs effets.

Le Dr Stvenel a pu revoir en février 1920, quelques-uns des malades qu'il avait soignés à la Martinique. Les améliorations qu'il avait constatées en 1918, s'étaient toutes très accentuées, au point que de nouvelles guérisons apparentes pouvaient être enregistrées. Cependant, depuis avril 1918, presque tous ces lépreux n'avaient plus reçu d'injections intra-veineuses; ils avaient continué pour ainsi dire, à se soigner, par ingestion seulement, de la préparation de Stévenel.

« Pendant notre séjour à la Guyane, écrit cet auteur, nous avons commencé à traiter par des injections intra-veineuses de notre émulsion quelques lépreux libres à Cayenne. Notre départ pour la léproserie de l'Acarouany nous força d'interrompre tous ces traitements à peine commencés. Nous avons pu revoir, un an après, quelques-uns de ces lépreux. Malgré le petit nombre d'injections intra-veineuses reçues (4 au maximum), ils avaient été améliorés d'une façon très sensible; en particulier une jeune fille de 17 à 18 ans, au masque léonin tellement hideux qu'elle se tenait cachée dans un grenier, se trouvait modifiée au point que nous ne la reconnaissons pas et qu'elle avait pu reprendre son métier de couturière ».

De son côté, M. Vahram, dont nous avons exposé les recherches relatives au traitement de la lèpre, avait publié, en 1916 les deux observations intéressantes que nous donnons ici. Il s'agissait de deux malades dont l'affection remontait pour l'un à 20 ans, pour l'autre à 8 ans, et que M. le Dr Brocq avait confiés à l'auteur.

Le premier était atteint de lésions ouvertes des jambes et d'insensibilité complète, avec des nodules nombreux. Le deuxième ne présentait que des plaques anesthésiques aux membres inférieurs et supérieurs, avec nodules sous-orbitaires.

Observation I

M. G. 35 ans, originaire de San-Remo. Présente dans ses antécédents collatéraux une personne atteinte de l'affection hansénienne.

À 15 ans, début de la maladie par des taches violacées sur la jambe droite. Asthénie très marquée; transpirations nocturnes et insomnie; corryza, épaissement de l'épiderme des mains et des oreilles; œdème intermittent de la face, du côté droit.

5 ans après : anesthésie des avant-bras et des cuisses, tubercules à la face et aux lobes des oreilles, puis œdème des jambes, raideur des membres inférieurs, et plus tard ulcérations à la face interne du cou-de-pied, aux jambes, et finalement aux bras. L'anesthésie devient complète. Alopecie des sourcils. Epididymite gauche et nodules sur le scrotum. Depuis ce moment, l'état du malade est resté stationnaire, sans présenter d'amélioration notable, malgré les divers traitements qui, suivant son dire, lui ont été appliqués.

Observation II

L. F. Age : 61 ans. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Né à Noyal-sur-Vilaine, ne présente aucun antécédent pathologique digne d'intérêt jusqu'à 40 ans. A cette époque, il quitte la France pour Haïti, où il a été engagé comme Professeur de musique. Pendant son séjour à Haïti, contracte la fièvre jaune et la fièvre paludéenne.

Le malade, ignorant l'existence de la lèpre chez ses élèves, se servait inconsciemment de leurs instruments. Il y a 8 ans, s'aperçut de la présence d'une plaque de teinte violacée au bras droit, puis à la jambe gauche, occasionnant une sensation de cuisson; en même temps, à ces manifestations, s'ajoutait une sensation de fatigue générale. Les plaques se sont multipliées par la suite. On a remarqué dernièrement de nouvelles plaques anesthésiques sous l'arcade sourcilière gauche, puis sur la région claviculaire gauche, enfin des nodules sur l'œil et la joue gauches. Les phénomènes anesthésiques se propageant, le malade vint en France pour se faire soigner, il y a 4 ans. Il est traité à l'huile de Chaulmoogra, par voie gastrique, depuis cette époque, sans résultat très appréciables..

« A chacun de ces malades nous avons injecté de l'huile de chaulmoogra en solution pseudo-colloïdale renfermant environ 0,00072 d'huile par centicube (collobiase de Dausse).

L'injection intra-veineuse ne provoque pas de réaction, et le malade peut aussitôt après l'injection, reprendre ses occupations. Les résultats thérapeutiques ont été très encourageants. Dès les premières piqûres, on a pu remarquer le retour de la sensibilité, la diminution progressive des nodules et la disparition des lésions ouvertes.

Ces deux malades ont reçu actuellement 30 injections environ chacun.

Le premier, qui présentait des lésions ouvertes et une anesthésie complète généralisée, a vu ses lésions ouvertes presque totalement cicatrisées au bout de 20 injections intraveineuses et 10 injections hypodermiques. La sensibilité a complètement reparu chez lui, et a commencé à se manifester à partir de la 8^e injection intraveineuse.

Le second malade, que nous présentons aujourd'hui, et dont nous avons relaté l'observation ci-dessus, a ses plaques anesthésiques presque complètement disparues, ses nodules sont très notablement diminués, son état général est très amélioré.

Toutes ces manifestations ont été contrôlées par M. le Docteur Brocq, qui a constaté lui-même l'amélioration considérable de ses deux malades.

L'examen du sang a fourni les résultats ci-dessous :

Numération globulaire :

Avant l'injection	G. R. = 4.800.000
	G. B. = 8.200
Après l'injection	G. R. = 5.070.000
	G. B. = 9.700

Hémolyse nulle.

Respiration non modifiée.

Sécrétion urinaire non modifiée.

Ces malades ont tous deux un Wassermann négatif ».

Remarquons, en passant, que l'émulsion de Vahram est peu riche en huile de Chaulmoogra, beaucoup moins riche que celle de Stévenel. Les résultats obtenus sont pourtant très intéressants. « La méthode mérite d'être étudiée d'une manière plus approfondie, et sur un champ plus étendu ». Ce vœu de M. Vah-

ram a été réalisé. Aux îles Fidji, le Dr Harper a pu traiter en deux ans plus de 200 lépreux internés à l'asile de Makogay, en utilisant la voie intra-veineuse pour administrer le Chaulmoo-gra. Ce qui rend particulièrement intéressants les résultats acquis par Harper, c'est qu'il n'a pas sélectionné de cas susceptibles a priori de bénéficier de la cure. Il a simplement rapporté ce qui s'est produit chez 38 malades pris au hasard dans la population de l'asile, et traités pendant plus de 11 mois.

Notons ici qu'à Mokogai, les lépreux sont strictement gardés jusqu'à la guérison ou la mort.

Parmi les malades faisant l'objet du rapport de Harper, tous les âges sont représentés, depuis un enfant de 4 ans, jusqu'à un Européen de 70 ans. Les patients ont tous bien supporté les injections. Il ne se produisit aucun accident, si ce n'est deux abcès sous-cutanés dus à des fautes de technique, et qui cédèrent rapidement au traitement ordinaire.

Les malades sont rarement affectés par la « Réaction de traitement » dont nous avons déjà parlé. Beaucoup de cas s'améliorent sans qu'il y ait réaction assez sévère pour être notée.

Harper signale qu'un sujet présentait avant le début du traitement des accès fébriles avec poussées consécutives de nodules. Depuis qu'il est traité, on n'a jamais constaté de fièvre et les nodules ont disparu graduellement. Les bacilles étaient devenus peu à peu colorables en rouge uniforme par la fuchsine phéniquée, puis moliniformes, pour n'être plus représentés enfin que par un amas de détritits granuleux et acido-résistants.

Sur les 38 cas relatés, 28 (soit 70 %) s'étaient très améliorés, 3 continuèrent à s'aggraver, et 6 restèrent sans changement.

Au cours du traitement, un lépreux mourut de grippe pleuropulmonaire; les injections avaient été suspendues dès le début de cette grippe, et il ne faut pas considérer qu'elles aient influencé défavorablement la maladie pulmonaire.

D'après l'opinion de Harper, les cas dont l'aggravation n'a pas été arrêtée, auraient résisté de même à tous les traitements connus.

Un des malades présentait des lésions nasales : rhinite atrophique avec ozène, pour laquelle on lui lavait et pansait régulièrement le nez. Le traitement local institué depuis plusieurs années restait vain. Il ne porta ses fruits qu'après le début des injections intra-veineuses d'huile de Chaulmoogra.

« Plusieurs de ces cas, dit Harper, se seraient peut-être améliorés par d'autres traitements modernes, mais il semble que cette méthode est plus sûre, plus effective, et moins douloureuse ».

Et voici, d'après lui, les bases nouvelles sur lesquelles doit se fonder le pronostic de la lèpre :

« Dans les cas récents ou légers, on peut espérer la guérison ou du moins l'arrêt de la maladie. Dans la lèpre nerveuse vraie, cet arrêt dans l'évolution s'est observé chez un grand nombre des hospitalisés de Makogai...

« Les cas de lèpre nodulaire avancée, d'une part, et d'autre part ceux qui se manifestent par des désordres nerveux marqués, sont comparables respectivement à des cas de tuberculose généralisée ou à de la tuberculose fibreuse. Dans le premier groupe, le corps est simplement un milieu de culture pour le bacille, tandis que dans l'autre groupe, si la maladie a cessé d'être active et infectieuse, elle a causé d'immenses pertes de tissus et des déformations. Ces dernières lèpres sont pour parler le langage commun, absolument incurables ». Mais il n'en est pas de même pour les formes évolutives, bacillaires.

Aujourd'hui, dit encore Ph. Harper « un lépreux dans la règle ne meurt pas de la lèpre. Dans plusieurs cas, cette affection prolonge maintenant la vie. Lorsqu'un homme la contracte, il ordonne sainement son existence, avec l'idée de combattre non seulement la lèpre mais aussi la possibilité d'autres maladies, et il écarte de lui tous les vices. On ne peut guère donner de chiffres concernant la durée de la vie après l'infection. Mais de toutes les recherches modernes, celles de Rogers surtout, il résulte que dans la grande majorité des cas l'infection a lieu dans les premières années de la vie ». Cependant la majorité des malades de Harper meurent à un âge assez avancé. Dans

les 157 premiers décès survenus à Makogay, les causes de mort furent : tuberculose 42, maladies infectieuses 31, néphrite 18, lèpre 14, épuisement 5, maladies indéterminées 5, tétanos 4, sénilité 3, pneumonie 3, suicide 3, dysenterie 3, charbon 2, filariose 2, etc. etc...

La tuberculose et les maladies infectieuses sont donc les principales causes de la mort des lépreux. Il est à prévoir d'ailleurs que les effets bienfaisants de l'huile de Chaulmoogra sur l'état général, et peut-être aussi, son action sur la tuberculose, améliorent encore le pronostic de la lèpre, déjà si différent de ce qu'il était autrefois.

CHAPITRE III

Dérivés de l'huile de Chaulmoogra

Les améliorations constatées dans un grand nombre de cas de lèpre, à la suite du traitement par l'huile de Chaulmoogra, les insuccès inexpliqués dans d'autres cas, avaient incité depuis longtemps déjà, chimistes et médecins à rechercher le ou les principes supposés actifs, de façon à rendre plus facile l'administration du médicament, et à lui donner plus de fidélité thérapeutique. La connaissance de corps bien définis aurait permis, en effet, d'éliminer certaines huiles inactives où n'entre que peu de Chaulmoogra.

§ I. — HISTORIQUE

Nous croyons que c'est John Moss qui, le premier, pratiqua l'analyse de l'huile de Chaulmoogra du commerce. En 1879, il publia les résultats de ses recherches, et donna la formule qu'on a pu lire au chapitre 1^{er}.

L'acide gynocardique de Moss était un complexe d'acides à température de fusion peu élevée (29° environ).

Tout de suite on dénia toute valeur aux acides palmitiques, hypogéique et coccinique. On décréta que les heureux effets du Chaulmoogra étaient dûs à l'acide gynocardique.

Windham Cottle à Londres, Borics à la Réunion, Zeferino

Falcao au Portugal. employèrent ce corps et en obtinrent de bons résultats.

Roux, Trapeznikoff, Vidal en firent aussi l'essai, de 1891 à 1893. Vidal utilisait les sels de magnésium et de sodium de l'acide gynocardique.

De 1904 à 1907, Power et plusieurs de ses collaborateurs entreprirent de longues et patientes recherches sur la chimie de l'huile de Chaulmoogra. D'après leurs travaux, au cours desquels ils séparèrent la totalité des acides gras de l'huile, ils purent distinguer parmi ceux-ci :

1^o Des acides à point de fusion élevé, dont les sels de sodium sont très faiblement solubles dans l'eau, et qui furent obtenus les premiers. Ce premier groupe comprenait les acides palmitique et chaulmoogrique.

2^o Des acides à point de fusion moins élevé (29^o environ) dont les sels de sodium sont très solubles dans l'eau. Ce sont ces acides résiduels que Moss désignait sous le nom d'acide gynocardique. Power et Gornall assurent que l'acide gynocardique de Moss n'est pas une substance individualisée, mais qu'il comprend un certain nombre d'acides gras à points de fusion différents. Ces auteurs préparèrent l'éther éthylique, et d'autres éthers de l'acide chaulmoogrique.

Vers la même époque, Dyer, pour la première fois, parla de l'isolement et de l'usage des « fractions grasses ».

Malgré la préparation antérieure des éthers, et l'usage ancien de l'huile de Chaulmoogra dans la lèpre, l'allemand Ludwig Taub, d'Elberfeld, prit un brevet dans son pays pour la fabrication des éthers des acides chaulmoogriques, et leur emploi en thérapeutique (1909). Ce brevet fut cédé à une Compagnie allemande qui mit ces éthers en vente sous le nom d'Antiléprol. Après la guerre, et la confiscation des brevets allemands, le séquestre des biens ennemis vendit à la Winthrop Chemical Co de New-York le droit d'exploiter ce brevet aux Etats-Unis. Cette société prépare maintenant les éthers éthyliques du chaulmoogra sous le nom de « Chaulmestrol ».

En 1919, Hollmann et Dean firent connaître qu'ils avaient

préparé des éthers éthyliques d'acides gras de l'huile de Chaulmoogra, et qu'ils les avaient utilisés à Hawaii.

Dean et Wrenshall complétèrent en 1920, les travaux de Power. D'après leurs recherches l'huile contient une grande quantité d'acide chaulmoogrique et d'acide hydnocarpique qui semblent avoir les formules suivantes :



Dans ces deux acides, le radical $C^5 H^7$ est cyclique et contient un H interne, instable.,

L'acide chaulmoogrique fond à 68° et l'acide hydnocarpique à 62°. Ces acides sont optiquement actifs et différent des acides gras ordinaires en ce qu'ils renferment une chaîne de 5 atomes de carbone avec un H instable. Pour les auteurs, ces acides peuvent être facilement convertis en leurs éthers éthyliques, et ceux-ci présenteraient quelques avantages thérapeutiques sur l'huile de Chaulmoogra. Pendant que certains expérimentateurs s'adressaient aux acides à point de fusion élevé que Power avait mis en évidence, d'autres donnaient la préférence aux sels de soude du groupe gynocardique.

Amaral et Parambas, en 1908, eurent quelques succès à l'administration du gynocardate de soude.

Cherchant un procédé de cure moins désagréable pour les lépreux que les injections d'huile de Chaulmoogra, Sud. Ghosh travaillant dans l'Inde à la solution du problème, isola 6 à 7 « fractions grasses » de cette huile, par une méthode de cristallisations fractionnées. Les acides obtenus à cette époque avaient des températures de fusion comprises entre 31° et 56°. Rogers convertit en sels de sodium les acides gras individualisés par Sud. Ghosh, et les utilisa contre l'infection hansénienne, d'abord par voie musculaire, ensuite par voie intra-veineuse.

§ II. — CLASSIFICATION DES DÉRIVÉS.

Nous avons suivi pas à pas les efforts tentés depuis Moss pour substituer à l'huile de Chaulmoogra des dérivés plus maniables, que certains léprologues considèrent comme plus actifs et plus fidèles. Les recherches conduites avec beaucoup de ténacité ont abouti, nous l'avons montré, à la préparation de :

1^o Ethers éthyliques d'acides gras (Antiléprol et « dérivés de Dean »).

2^o Sels de sodium de ces mêmes acides gras.

Nous aurons à montrer la confusion qui règne dans la terminologie chimique employée par les divers auteurs, et nous tâcherons d'y projeter un peu de clarté.

§ III. — ETHERS ÉTHYLIQUES DES ACIDES GRAS DE L'HUILE DE CHAULMOOGRA.

Nous avons vu que les éthers éthyliques des acides gras à point de fusion élevé, extraits de l'huile de chaulmoogra par Power, de 1904 à 1907, ne furent utilisés dans le traitement de la lèpre qu'en 1909. D'abord vendus sous le nom d'antiléprol ils s'administraient par voie digestive et hypodermique. Peu à peu, l'antiléprol tomba dans l'oubli, mais les éthers retrouvèrent la faveur des léprologues après leur passage en Amérique et leur changement d'état civil. Ils étaient devenus les « dérivés de Dean », du nom du chimiste, doyen de l'Université de Hawaii, qui s'était consacré à leur étude à partir de 1919, à l'instigation d'ailleurs du Dr Hollmann, médecin-chef de la léproserie de Kalihi.

1^o ANTILÉPROL. — Cet éther éthylique avait été préparé dès 1908 par la maison Bayer, en Allemagne. C'est un liquide limpide, à réaction neutre, de goût et d'odeur non désagréables. Son poids spécifique est peu élevé.

L'administration en est simple et commode. Il peut se donner, soit par la bouche, soit en injections sous-cutanées.

Barbera faisait prendre l'antiléprol dans un peu de vin ou d'autre liquide, entre les repas. On commence par une dose journalière de X gouttes, V le matin et V l'après-midi. On élève chaque jour la dose de I goutte pour arriver au total quotidien de CCC à CCCL gouttes. Cette quantité d'antiléprol ne provoque aucun trouble intestinal.

Barbera traita de la sorte de nombreux ouvriers qui continuèrent à vaquer à leurs occupations habituelles.

Engel-Bey avait, dès son apparition, employé l'antiléprol dans 40 cas de lèpre tuberculeuse et nerveuse. Il obtint d'excellents résultats dans l'une et l'autre forme, après un traitement prolongé pendant un an ou deux, jusqu'à disparition des lésions objectives. Engel-Bey donnait le remède à la dose de 2 à 5 gr. par jour, à prendre de préférence dans du thé ou du lait, aux repas. Il formula quelquefois des capsules gélatineuses de 0 gr. 50 à 1 gr. chacune. On atteint la dose efficace en une ou deux semaines, et l'on s'y maintient. Les troubles gastriques légers et la fièvre, qui peuvent se manifester ne doivent pas faire suspendre la médication. Il suffit d'abaisser quelque temps la dose.

Piccardi, Serra, d'autres encore, recommandent les mêmes doses : 2 à 5 gr. par jour, en plusieurs fois (Serra a pu donner jusqu'à 10 gr. sans inconvénient).

Les injections intra-musculaires d'antiléprol sont douloureuses et ne conviennent pas, d'après Barbera qui les a essayées, à la pratique ambulatoire.

Mais les injections sous-cutanées n'ont pas cet inconvénient ; Barbera a cependant constaté que la résorption est parfois lente à se produire, et que le malade éprouve de ce fait une sensation gênante de tension au point de piqure.

Par la voie hypodermique on injecte 1 à 2 cc par 24 heures. Les injections sont souvent suivies de l'apparition de nodosités douloureuses plus ou moins turgescents, disparaissant en 3 ou 4 jours. Les examens successifs, pratiqués après biopsie, à

diverses périodes du traitement, ont démontré la diminution, puis la disparition des bacilles, au niveau des lésions lépreuses.

Piccardi concluait, de ces phénomènes, que l'antiléprol est un spécifique de la lèpre. Pour lui, l'apparition au cours du traitement de nodosités dépourvues de bacilles, est dûe probablement à une réaction produite par des endotoxines mises en circulation par les cadavres bacillaires.

Serra partage cette façon de voir. Il considère qu'on obtient de meilleurs effets avec l'antiléprol qu'avec l'huile de Chaulmoogra, et qu'il est moins dangereux que celle-ci.

Nous ne savons pas pourquoi l'antiléprol n'est pas entré définitivement dans la pratique antilépreuse. La guerre est-elle cause de l'oubli qui l'enveloppe? Quoi qu'il en soit, d'autres éthers éthyliques de l'huile de Chaulmoogra ont été préparés en Amérique suivant la méthode de Hollmann et Dean. Nouveaux venus, les « dérivés de Dean » ont déjà pris une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique opposé à la lèpre.

2^o DÉRIVÉS DE DEAN. — C'est sous ce nom de « Dérivés de Dean » que les éthers éthyliques des acides de l'huile de Chaulmoogra sont connus dans les pays de langue anglaise.

Le Docteur Hollmann, directeur de la léproserie de Kalihi (îles Hawaii) traitait depuis longtemps l'infection hansénienne par l'usage intensif d'huile de chaulmoogra. En 1916, il avait signalé de nombreuses améliorations, dues à l'administration d'une mixture dont nous avons déjà parlé (au chapitre relatif aux injections intra-musculaires de l'huile totale).

Partant de ce principe que les acides palmitique, stéarique et oléique sont inactifs, Hollmann exposait ainsi le problème à résoudre. « Il faut disait-il :

1^o Trouver le ou les principes auxquels sont dus les résultats que donne généralement l'huile de Chaulmoogra.

2^o Obtenir ce ou ces principes à l'état aussi pur que possible, à fin d'utilisation par voie hypodermique. Et faire en sorte qu'on n'ait à injecter que des doses faibles, de telle façon qu'il ne se produise pas de réaction locale sévère ».

Pour la réalisation de ces desseins, Hollmann s'adressa au Dr Dean. Celui-ci rechercha donc les acides gras de l'huile, et isola « 4 fractions grasses ». Mais il considéra qu'il ne pouvait s'arrêter à l'idée, naturelle pourtant, de la transformation de celles-ci en savons solubles. « A cause de leur état physique ils sont aussi peu désirables que les glycérides pour l'usage hypodermique ».

L'expérience avait mis en évidence la fluidité des éthers éthyliques des acides gras de l'huile de Chaulmoogra. C'est à leur étude que s'appliqua Dean. Pour identifier le principe actif de l'huile, il fit quatre préparations qu'il expérimenta séparément. Il nous a semblé intéressant de rappeler ici la méthode suivie par ce chimiste éprouvé pour arriver au résultat que sollicitait Hollmann.

a) *Premières expériences de Dean.* — Donc, voici comment procédait le Dr Dean pour isoler les fractions d'acides gras de l'huile de chaulmoogra :

100 gr. d'huile sont saponifiés par la potasse alcoolique. Le savon de potasse est additionné d'un volume d'eau considérable et acidifié par l'acide chlorhydrique. Les acides gras ainsi libérés sont lavés à l'eau chaude, asséchés et dissous dans 450 cc. d'alcool à 92°. On laisse une nuit dans un appareil réfrigérant. Une grande quantité d'acides gras cristallise. On enlève ces acides par filtration. Cette première série de cristaux, par dissolutions et recristallations successives dans l'alcool, donne l'*acide chaulmoogrique*. Celui-ci converti en éther éthylique, devient la préparation A.

Les liqueurs mères des cristallisations successives d'acide chaulmoogrique, et qui renferment tous les acides gras obenus dans la première cristallisation par l'alcool (sauf l'acide chaulmoogrique entrant dans la préparation A) sont réunies et évaporées. Le résidu solide est alors éthérifié : il forme la préparation B.

Le liquide de filtration provenant de la séparation initiale par l'alcool contient les acides les plus solubles. Ceux-ci sont transformés en savons de potasse qui sont ensuite traités par l'acétate de plomb.

Les savons de plomb, évaporés dans le vide, sont placés dans 1.000 cc. d'éther. On agite fortement la totalité de la masse, qu'on laisse reposer toute une nuit. Le culot (sels de plomb insolubles), et la solution éthérée sont traités séparément dans de l'eau chaude, par addition successive d'acides acétique et chlorhydrique. Le plomb est ainsi totalement enlevé: on recueille deux groupes d'acides gras différents l'un de l'autre par la solubilité inégale de leurs sels de plomb dans l'éther. Ces acides gras sont alors éthérifiés: ils constituent la préparation C, dont les sels de plomb sont solubles, et la préparation D dont les mêmes sels sont insolubles dans l'éther.

En résumé, Dean avait donc obtenu quatre préparations qu'il allait expérimenter sur un groupe de lépreux..

Ces 4 préparations furent ainsi désignées:

A) Ether éthylique de l'acide chaulmoogrique.

B) Ethers éthyliques des acides cristallisés par l'alcool dans l'isolement initial de l'acide chaulmoogrique.

C) Ethers éthyliques des acides solubles dans l'alcool à 92°, et qui donnent des sels de plomb solubles dans l'éther.

D) Ethers éthyliques des acides dont les sels de plomb sont insolubles dans l'éther.

b) Etude de ces éthers éthyliques. — Dean prépara ces éthers pour l'usage hypodermique. Il les chauffa sur une platine électrique jusqu'à disparition de l'odeur d'éther, ce qu'il obtint vers la 24^e ou la 48^e heure. Les solutions furent stérilisées ensuite à l'autoclave, pendant une heure, sous pression de 7 kgr. 500.

Les premières expériences de Dean et Hollmann portèrent sur 26 cas. Les malades prenaient de l'huile de Chaulmoogra et de la solution de Lugol par la voie digestive. En même temps on leur administrait les éthers, par injections hebdomadaires dans les masses musculaires de la fesse. Les premières injections étaient de 1/10 cc. Chaque semaine on augmentait la dose de 1/10 cc. jusqu'à 1/2 cc. Alors on procédait par additions de 1/2 cc. à la quantité précédemment injectée, et la

progression n'était arrêtée qu'après réaction trop vive au point de piqure. La dose nécessaire à la production de cette réaction est variable suivant le sujet, et suivant la préparation, A. et D causant les moindres désordres, et l'éther éthylique des 4 préparations combinées les phénomènes locaux les plus accusés.

Chez les malades, Dean n'a jamais observé de troubles respiratoires, mais avec les doses supérieures à 2 cc. il survient fréquemment un vertige violent d'une durée de 5 minutes environ, quel que soit, d'ailleurs, l'éther administré. Souvent aussi, le sujet se plaint de céphalée, qui disparaît généralement dans les 24 heures. A et D semblent les moins nocifs. C a pu, dans certains cas, déterminer la perte de la connaissance, parfois aussi une dépression cardiaque très marquée.

Dans les cas de lèpre nodulaire ainsi traités les auteurs observèrent des réactions au siège des lésions. Ces réactions allaient de la simple hyperémie des nodules existants à l'inflammation érysipélateuse. Dans un cas avancé, les nodules répandus sur presque toute la surface du corps s'enflammèrent et gonflèrent en un jour ou deux. Puis à chaque injection suivante, leur résorption alla s'accroissant, jusqu'à disparition complète.

Voici le résumé des premières observations de Hollmann et Dean :

1) Cas traités par préparation A	6
Amélioration	5
Pas d'amélioration	1 (traité moins de 3 mois).
2) Cas traités par préparation B	6
Grande amélioration	4
Pas d'amélioration	2 (1 traité moins de 3 mois)
3) Cas traités par préparation C	6
Grande amélioration	6
4) Cas traités par préparation D	5
Grande amélioration	5 (Bacilles disparus)
5) Cas traités par A B C D	3
Amélioration	3

Sur les 26 cas, 8 n'avaient plus de bacilles.

Devant les résultats obtenus, les auteurs décidèrent d'appliquer le traitement sur une grande échelle. Au lieu d'administrer la solution de Lugol par voie buccale, ils préparèrent des éthers iodés. Et comme les 4 préparations avaient donné des améliorations marquées, ils en conclurent que l'agent thérapeutique actif de l'huile de Chaulmoogra était réparti dans toutes les fractions-éthers, ce qui les conduisit à créer des éthers éthyliques de tous les acides gras.

c) Préparation des dérivés de Dean. — Ils se retirent de l'huile de Taraktogenos Kurzii ou de l'huile extraite des semences d'autres arbres du groupe Hydnocarpus.

Voici comment on peut procéder :

Prendre 50 gr. d'huile de chaulmoogra, les additionner de 300 cc. de potasse alcoolique à 80 %; les introduire ensuite dans un Erlenmayer ou dans un ballon d'un litre surmonté d'un réfrigérant ascendant; chauffer à l'ébullition pendant 1 heure. La saponification étant complète au bout de ce temps, dissoudre le savon dans une petite quantité d'eau tiède, en agitant; obtenir, par de nouvelles additions d'eau tiède, une solution parfaitement limpide. Ajouter alors 60 cc. d'acide chlorhydrique au demi, pour décomposer le savon, jusqu'à acidité nette au tournesol; les acides gras viennent surnager à la partie supérieure de la capsule, sous forme d'une couche huileuse. Mettre le tout dans une ampoule à décantation à robinet de dimension convenable; laver à plusieurs reprises les acides gras avec de l'eau tiède, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus acides au tournesol. Recueillir les acides gras lavés sur un filtre, les dessécher à la température de 80°. On obtient ainsi 45 gr. environ d'acides gras totaux, de couleur gris clair.

Ces acides gras, chauffés au bain-marie, sont additionnés de 2,5 % de leur poids d'iode métallique en solution alcoolique; ce mélange est chauffé à basse température, jusqu'à disparition de toute trace d'alcool. L'iode étant complètement et rapidement absorbé par les acides gras, le mélange se présente sous l'aspect d'une masse brun verdâtre.

La même opération peut se faire en ajoutant l'iode métallique en

poudre aux acides gras fondus, et en chauffant légèrement au bain-marie; l'absorption est très rapide.

Pour obtenir les éthers éthyliques, 70 gr. des acides gras desséchés, rendus liquides par chauffage au bain-marie, sont dissous dans 150 cc. d'alcool absolu éthylique. Le mélange est introduit dans un petit ballon : on porte à l'ébullition et on fait passer un courant d'HCl desséché par son passage dans deux flacons de Woolf contenant de l'acide sulfurique pur.

Les gaz sortant du ballon traversent un réfrigérant ascendant qui ramène dans le ballon les produits condensables, et se rendent ensuite dans un flacon laveur contenant de la potasse qui retient l'acide chlorhydrique dont ils sont chargés. Pour éviter l'absorption, interposer un autre flacon de même volume, surmonté d'un tube de verre pour le dégagement des gaz sous une hotte à bon tirage. La solution des acides gras, de couleur foncée, mais limpide, avant l'opération, brunit au début de l'éthérification et prend, au fur et à mesure que l'opération se poursuit, une teinte vert-noirâtre. Au bout de 40', au maximum, l'éthérification est complète. Le produit éthérisé est versé dans 500 ou 600 cc. d'eau bouillante; les éthers éthyliques se séparent sous forme d'une couche huileuse surnageant le liquide. Cette matière huileuse est soumise à des lavages répétés dans une boule à décantation, avec de l'eau tiède, en vue d'éliminer complètement toute trace d'alcool et d'acide, puis elle est desséchée par filtration au papier.

On ajoute alors 2 % d'iode en solution éthérée au 1/10^e, en poids, et l'on chauffe légèrement au bain-marie, jusqu'à disparition de toute trace d'éther. On obtient 65 gr. environ d'éthers éthyliques iodés, sous la forme d'un liquide sirupeux noir, à reflet verdâtre ».

Les diverses opérations dont nous avons donné la suite peuvent s'effectuer sans difficulté, sans matériel spécial.

d) Technique du traitement. — A la léproserie de Kalihi, Hollmann et Dean prescrivaient l'acide chaulmoogrique et les éthers éthyliques iodés de la façon suivante :

1^o Trois fois par jour, une heure après les repas, on fait avaler aux malades le mélange des acides chaulmoogriques,

en capsules, avec 2 % d'iode. La dose est établie comme suit : 1/6 de gramme à chaque prise, pendant les 15 premiers jours. Augmenter, de quinze en quinze jours de façon à arriver à la dose maxima de 3 gr. par jour. Il est bien entendu qu'indépendamment de cette thérapeutique, on continue les autres soins médicaux que comporte chaque cas.

2° Une fois par semaine on pratique une injection intramusculaire avec ces acides éthérisés iodés : l'injection est faite dans la région supéro-latérale de la fesse, la région ayant été préalablement badigeonnée à la teinture d'iode. On alterne d'un côté à l'autre. La dose initiale à injecter est de 1 cc. On l'augmente graduellement, afin d'atteindre un maximum de 4 à 5 cc. chez les adultes.

e) *Son mode d'action.* — Nous avons déjà relaté les premiers succès de Hollmann et Dean, au cours de leurs expériences préliminaires. Par la suite, ces auteurs, étendirent à tous les lépreux de Kalihi l'application de leur traitement. Celui-ci bien que spécialement efficace contre les cas de lèpre tuberculeuse ou nodulaire, donne aussi des résultats remarquables dans les cas, d'ordinaire si rebelles, de lèpre nerveuse ou anesthésique.

L'injection intra-musculaire des extraits acides et éthérisés de l'huile de Chaulmoogra, beaucoup plus facile et moins douloureuse que l'injection d'huile elle-même, et beaucoup plus rapidement absorbé n'entraîne pas à sa suite les mêmes inconvénients que cette dernière. Les abcès si fréquents autrefois lorsqu'on se servait d'huile brute, ne s'observent pour ainsi dire jamais, puisque, au Lazaret de Kalihi, sur 6.924 injections pratiquées par Mac Donald, il ne survint qu'un seul abcès au siège de la piqûre. Jamais il n'a été constaté d'engorgement des poumons. Les seuls phénomènes qui ont pu être observés : vertiges, céphalée, toux, faiblesse cardiaque, sont en général éphémères. Mais les injections d'éthers éthyliques déterminent promptement des réactions caractéristiques, plus ou moins intenses, dans toutes les lésions lépreuses. C'est d'abord l'inflammation,

avec gonflement de la peau. Puis les tubercules se rétrécissent, se dissolvent et disparaissent, en laissant une légère dépression qui se cicatrise en se recouvrant d'une peau fine. Les points cicatrisés ne contiennent plus de bacilles de Hansen. Les auteurs affirment que cette réaction spécifique n'a jamais été obtenue avec l'huile brute. Cependant, nous avons vu qu'elle se produit également après les injections intra-veineuses d'huile de Chaulmoogra. Stévenel, Vahram, l'ont décrite, et Harper lui donne le sens d'un événement favorable, comme il accorde une signification heureuse à la « fièvre réactionnelle ». Celle-ci survient dans 10 % environ des cas traités par les « dérivés de Dean ». On suppose qu'elle est le résultat de la destruction par le médicament des bacilles de la lèpre, dont les débris et les endotoxines, versés dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins, produisent un empoisonnement passager, suivi d'un soulagement notable et d'une amélioration rapide.

Pour agir plus vite, Dean et Mac Donald ont préconisé des injections directes dans les nodules lépreux. Elles déterminent d'abord un gonflement souvent très accusé, mais elles sont suivies de la disparition complète des lésions et constituent donc un adjuvant très précieux du traitement ordinaire.

f) *Résultats obtenus*. — Au Lazaret de Kalihi, de magnifiques résultats ont mis en évidence la valeur du traitement de Hollmann et Dean. Mac Donald, qui avait remplacé Hollmann à la tête de cet établissement, signalait le 27 novembre 1920 la guérison, au moins apparente de 68 lépreux. Ceux-ci avaient été mis en liberté; ils s'étaient engagés à revenir se faire traiter s'ils présentaient de nouvelles manifestations de lèpre.

Au mois d'avril 1921, une commission de médecins, au nom du conseil supérieur de Santé, décidait après examen sérieux, l'élargissement de 64 autres malades n'ayant plus aucun symptôme de lèpre, et considérés comme non dangereux. Du 1^{er} octobre 1918 jusqu'en 1921, c'est donc un total de 142 guérisons pour le seul hôpital de Kalihi. Mac Donald n'avait eu

connaissance d'aucune rechute à la date du 16 avril 1921, et cependant plusieurs sujets avaient été traités pendant moins de 6 mois.

Dans un rapport de M. Marquès, agent consulaire de France à Honolulu, celui-ci relate 7 récidives : « Cette constatation dit-il, a conduit les médecins à se montrer plus sévères pour la sortie des malades, et il a été décidé qu'à l'avenir, quelle que fut l'apparence de guérison, aucun interné ne serait mis en liberté avant le délai minimum d'un an de traitement ».

Quelques praticiens d'Honolulu demandent que le lépreux libéré ne renonce pas à se soigner, et qu'il fasse à des intervalles de plus en plus longs, une cure d'éthers éthyliques à titre prophylactique.

La pratique du traitement suggéra quelques modifications à Mac Donald et à Dean. Ils reconnurent l'inutilité de l'ingestion des acides éthérifiés iodés : elle n'avait déterminé aucun bénéfice supplémentaire, ni diminué en rien la durée du traitement. Dean émet l'opinion que les sucs digestifs agissant sur les acides gras de l'huile de Chaulmoogra leur enlèvent toute efficacité.

L'iode fut également supprimé. « Si l'administration per os n'est pas nécessaire, l'iode n'a, lui aussi, qu'un rôle mineur ».

Les recherches de Dean avaient permis à celui-ci d'isoler, en 1920, deux constituants définis de l'huile de Chaulmoogra : les acides chaulmoogrique et hydnocarpique, dont nous avons donné les formules probables. Les éthers éthyliques de ces acides ont amélioré beaucoup de lépreux. Ils ont une efficacité constante. Le dernier mot n'est pas dit dans cette voie de la simplification. Les chimistes n'ont qu'à la suivre, et il est à peu près certain qu'ils trouveront parmi les composants de l'huile de Chaulmoogra des corps distincts doués de puissantes propriétés thérapeutiques, non point seulement vis-à-vis de la lèpre, mais utilisables avec fruit dans d'autres affections.

Les succès obtenus sont déjà très beaux, cependant. On leur doit, et ceci semble paradoxal, l'accroissement du nombre des lépreux dans les lazarets des îles Hawaii, malgré la mise en

liberté de nombreux malades. En effet, Kalihi comptait 132 hospitalisés le 30 juin 1921. Vers le 1^{er} novembre de la même année l'effectif s'élevait à 173. Ceci traduit la confiance qu'inspire aux indigènes la nouvelle méthode de traitement. Toutes les personnes qui se croient atteintes de lèpre se présentent spontanément pour solliciter le bénéfice de cette thérapeutique efficace et humaine, dont le renom a rapidement franchi les limites de l'archipel Hawaïen. Le Gouvernement de l'Equateur a décidé, vers la fin de l'année 1921, d'expérimenter au léprosarium de Pifo les dérivés de Dean. 2000 doses ont été mises à sa disposition par les Etats-Unis.

Aux Iles Philippines, 500 lépreux sont soignés à la Colonie de Culion. 200 malades y reçoivent le traitement par l'éther éthylique de l'acide chaulmoogrique. Ici, comme à Kalihi, comme à Molokai, les améliorations sont la règle, même chez de vieux internés qui ne conservaient plus aucun espoir de voir régresser leurs lésions.

Muir, de son côté, vante l'efficacité des « Dérivés de Dean », qu'il administra d'abord, soit par la voie veineuse, soit en injections intra-musculaires, suivant la formule suivante :

Eth. éthyl. d'ac. gras d'Hydnocarpus wigh-	
tiana	1 cc.
Créosote pure	1 cc.
Camphre	1 gr.
Huile d'olive	2 cc. 5

En 1922, dans une communication bourrée de faits, il accorde à la méthode intra-veineuse une certaine supériorité. Maintenautil injecte, par petites doses, les éthers éthyliques des acides Chaulmoogriques, sans addition d'aucun produit.

g) Conclusions de Dean. — A la suite de ses propres observations, et des résultats dont l'écho lui parvenait de tous les centres où la lèpre est soignée par les méthodes modernes, Dean formula ces conclusions :

1° Les acides gras éthyliés de la série Chaulmoogrique sont spécifiques contre la lèpre, et constituent le remède le plus actif connu jusqu'à ce jour.

2° Administrés en injections intra-musculaires, ces acides produisent presque toujours une amélioration appréciable dans les cas chroniques et, généralement, un arrêt complet des symptômes pathologiques, dans les cas moins graves. Les lésions lépreuses ordinaires disparaissent complètement. La peau elle-même redevient normale et on n'y trouve plus de bacilles. La destruction des tissus et des os, aux pieds et aux mains, est arrêtée.

3° Dans tous les cas légers et récents, on peut compter sur une guérison rapide et complète, avec restauration d'une santé normale.

4° Chez les malades atteints de lèpre à forme nerveuse, le traitement donne des résultats exceptionnellement rapides.

Ces conclusions du Dr Dean semblèrent teintées d'un peu trop d'optimisme, aux membres du Conseil de la santé publique des Etats-Unis. Le 24 décembre 1921, cette assemblée déclarait qu'il était prématuré d'affirmer la spécificité des éthers éthyliques de l'huile de Chaulmoogra, puisque 8 % des lépreux sortis des asiles de Hawaii avaient présenté des récidives. Cependant elle concédait que le nouveau traitement était plein de promesses et qu'on ne pouvait contester l'excellence des résultats obtenus, surtout dans les cas de lèpre au début.

Hollmann répliqua bientôt à cette note du Conseil de Santé. « On a, disait-il, dans les acides gras de l'huile de Chaulmoogra, aussi bien sous forme de sels de sodium que d'éther éthylique, des agents qui feront disparaître le bacille de la lèpre et les lésions qu'il cause, à condition qu'on les administre assez longtemps. Mais tous les patients dont l'examen bactériologique est négatif doivent continuer le traitement, sous contrôle médical, pendant au moins 2 ans ».

H. Morrow, E. L. Walker et H. E. Miller avaient, d'août 1920 à mars 1922, à l'hôpital général de San-Francisco, traité 21 cas de lèpre par les éthers éthyliques de la totalité des acides

gras de l'huile de Chaulmoogra. Les résultats furent tout à fait décevants : mort dans 2 cas, aggravation dans 3 autres, état stationnaire chez certains, et seulement 2 améliorations notables. Un des auteurs se rendit aux îles Hawaïi pour y étudier sur place le traitement de la lèpre. Il examina tous les malades du « Kalihi hospital », presque tous ceux du « Malokai leper settlement » et fut à même de conclure que les « dérivés de Dean » sont parfaitement capables de guérir les cas précoces, surtout chez les jeunes sujets.

Les mauvais résultats obtenus à San Francisco tenaient à ce fait qu'il s'agissait, dans la plupart des cas, de sujets âgés, à lésions avancées.

Les lèpres anciennes, ayant marqué profondément leur empreinte dans l'organisme, peuvent s'améliorer à la longue, mais c'est par années que doit s'exprimer la durée du traitement. Dans les formes moyennes, les injections doivent être continuées pendant 3 ans au moins.

En somme, l'épreuve de la pratique semble favorable au traitement de Hollmann et Dean. Et il est regrettable qu'aucune maison française ne puisse fournir, aux médecins susceptibles d'avoir à soigner des lépreux, les éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra.

§ IV. — EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DES SELS D'ACIDES GRAS DE L'HUILE DE CHAULMOOGRA.

Nous avons étudié, déjà, l'histoire de l'acide gynocardique et nous avons montré qu'il a conquis depuis longtemps droit de cité parmi les médicaments mis en œuvre contre l'infection hansénienne. Mais l'acide gynocardique et les sels qui en dérivent n'ont fait l'objet d'expériences méthodiques et de travaux vraiment concluants qu'à partir de l'année 1914, grâce aux efforts de Léonard Rogers (de Calcutta).

1^o *Travaux de Rogers*. — Dès 1912, convaincu de la haute valeur thérapeutique des acides gras à point de fusion peu élevé

contenus dans l'huile de chaulmoogra, Rogers avait demandé à des chimistes de lui préparer une forme soluble d'acide gynocardique ou de gynocardate de soude, utilisable par la voie sous-cutanée. Il ne put obtenir satisfaction à cette époque.

En 1914, le Dr Heiser de passage à Calcutta, pria Rogers de continuer ses recherches : ce qu'il fit. Rogers put étudier le gynocardate de soude et se convaincre de sa grande solubilité dans l'eau. A partir de 1915, il l'utilisa par la voie hypodermique.

Signalons ici que Rogers croyait à la synonymie des termes acide gynocardique et acide chaulmoogrique, sur la foi de ces lignes qu'on trouve dans l'édition de 1915 de la « Pharmacopée » de Martindale et Wescott : « L'huile de Chaulmoogra contient une partie d'acide palmitique, avec 3 autres acides gras. Parmi ces derniers, celui qu'on nomme acide gynocardique (acide chaulmoogrique) est vraisemblablement le principe actif ». Or ceci est faux. L'acide gynocardique est un composé d'acides gras, fusibles de 32° à 37° environ, donnant des sels de sodium très solubles, tandis que l'acide chaulmoogrique fond à 68° et ne forme que des sels insolubles. Il existe aussi un acide hydnocarpique qui fond à 61°. Beaucoup d'auteurs ne distinguent pas encore, l'un de l'autre, ces 3 acides. Nous tâcherons d'éviter cette erreur.

Quoi qu'il en soit, Rogers n'utilisa d'abord, en injections hypodermiques que les sels solubles des acides gras de l'huile de Chaulmoogra à point de fusion peu élevé, acides formellement désignés par Moss sous le nom d'acide gynocardique, et qui ont une couleur rouge-brun, tournant au vert-olive par l'acide sulfurique fort.

En poussant plus loin la dissociation, il est possible d'obtenir plusieurs autres acides, mal connus encore. Rogers, avec l'aide de Sud. Ghosh les étudia, en 1916. Nous n'entrerons pas dans le détail de la préparation de ces fractions grasses, qui n'est en somme qu'une saponification de l'huile de Chaulmoogra par la potasse alcoolique, suivie de la conversion des savons obtenus en acides gras, par l'action de l'acide sulfurique.

Rogers accorda la priorité sur toutes les autres huiles d'hydnocarpus à celle de Taraktogenos Kurzii, dont les savons s'étaient montrés les moins irritants par la voie hypodermique.

Il injecta d'abord le gynocardate de soude par voie sous-cutanée, à la dose de 1 à 2 grains (1 grain = 0 gr. 0647), deux fois par semaine. Il en résulta des améliorations notables, aussi bien dans les lèpres nodulaires que dans le type anesthésique.

Mais les injections hypodermiques déterminaient des tuméfactions douloureuses, et leur action était lente.

Rogers expérimenta le gynocardate de soude chez l'animal et se rendit compte qu'il pouvait s'administrer sans danger par la voie intra-veineuse, à des doses relativement élevées. En octobre 1916, il rendait compte des résultats obtenus dans 20 cas de lèpre avancée, soignés depuis environ 6 semaines, et il affirmait la supériorité des injections endo-veineuses sur tout autre mode d'administration.

Rogers avait eu connaissance des travaux de Vahram.

« Je considère, dit-il, que le gynocardate de soude est 200 fois moins toxique pour le lapin que l'huile de Chaulmoogra insoluble de Vahram. Le gynocardate a l'immense avantage de former avec l'eau une solution, ce qui est la forme véritable sous laquelle les graisses entrent normalement dans le sang. Ainsi, les gynocardates solubles présentent des avantages manifestes sur la suspension de Vahram, qui est fatale au lapin à la dose infime de 0 gr. 0004 par kgr. de poids d'animal ».

Continuant la suite de ses expériences, Rogers, qui avait cru d'abord à la plus grande efficacité des sels d'acides à point de fusion peu élevé, se rendit compte de la supériorité thérapeutique des acides fusibles à des températures plus fortes (49° à 68°), en particulier des acides chaulmoogrique et hydnocarpique.

Mais les chaulmoogrates de sodium sont trop peu solubles pour être employés seuls, et leur action est assez faible. L'hydnocarpate de soude, plus actif que le gynocardate, facile à préparer, retint l'attention de Rogers. Il semble qu'il l'utilisa presque exclusivement à partir de l'année 1917.

2° *Acide hydnocarpique et ses sels.* — Cet acide peut se préparer en partant de l'huile de Chaulmoogra du commerce, mais il se trouve en plus grande quantité dans l'huile d'Hydnocarpus Wightiana. Celle-ci renferme surtout de l'acide hydnocarpique, avec quelques acides à point de fusion plus bas, qui le rendent soluble dans l'eau. Il y a bien aussi de l'acide chaulmoogrique, qu'il serait trop long d'éliminer.

Pour l'administration intra-veineuse, le sel employé est l'hydnocarpate de sodium (désigné souvent, à tort, sous le nom de gynocardate).

3° *Comment administrer l'hydnocarpate de soude.* — a) Roger emploie une solution de ce sel dans l'eau distillée, au taux de 3 %. La solution est additionnée de 1/2 pour 100 de citrate de soude. On fait une injection par semaine.

On commence par la dose de 1/2 cc., en augmentant graduellement, jusqu'à la dose maxima de 5 cc. L'injection doit être faite lentement. L'arrêter, si le malade se plaint de vertiges ou d'étourdissement. La voie sous-cutanée peut servir, soit que les veines ne sont pas bien apparentes, soit qu'elles aient été indurées par une injection antérieure.

Rogers injecte souvent quelques gouttes d'une solution d'hydnocarpate à 1 %, dans les nodules lépreux. Ce traitement est complété par l'administration, per os, de pilules de gynocardate (jusqu'à 2 gr. par jour).

Il conviendrait d'interrompre la série des injections si elles s'accompagnaient de réactions fébriles assez fortes pour diminuer la résistance des malades.

b) Percy Peacock et Bavins emploient la méthode des injections intra-musculaires, avec la formule suivante :

Hydnocarpate de soude	1 drachme (4 gr. env.).
Acide phénique pur	X gouttes
Eau distillée	q.s. 30 gr.

Les solutions préparées à l'avance présentent en général un

dépôt blanchâtre, glutineux, il suffit de les chauffer au bain-marie pour qu'elles deviennent limpides.

c) De Mello, professeur à l'école de Médecine de Nova-Goa (Indes Portugaises) après avoir traité de nombreux lépreux suivant la méthode de Rogers, fait les observations suivantes :

« On peut injecter des solutions (d'hydnocarpate) à 4,5 et 6 % sans inconvénient. Ajouter toujours 1 % de citrate de soude.

On peut, sans aucun danger, commencer par injecter 5 cc.

On peut élever les doses jusqu'à 12 cc. dans les injections ultérieures.

Je n'ai jamais eu un seul accident de vertige ou de collapsus.

L'induration de la veine après l'injection a souvent été notée et il a fallu recourir à l'injection intra-musculaire.

L'administration de pilules en même temps que les injections ne donne pas de résultats supérieurs à ceux que l'on obtient par les injections seules (faites deux fois par semaine).

Les injections intra-musculaires et sous-cutanées sont assez douloureuses. L'injection de quelques gouttes dans le parenchyme nodulaire hâte la fonte caséuse, et l'élimination ou la résorption du lépromes ».

4^e *Action de l'hydnocarpate de soude.* — L'introduction de l'hydnocarpate dans le torrent sanguin détermine généralement une réaction fébrile, accompagnée de chaleur, de rougeur, de gonflement, de fonte des lésions, et suivie d'un affaissement rapide de celles-ci. Des examens microscopiques ont permis à Rogers d'établir ce fait très important, que les bacilles acido-résistants des lésions inflammatoires subissent une désagrégation et une dissolution précoces. On a vu des lésions vieilles disparaître complètement, après une seule réaction fébrile un peu prolongée. Rogers signale le cas d'un Indien de haute condition qui présentait des épaississements énormes de plusieurs parties de la face. La 1^{re} injection intra-veineuse, bien que minime, déclancha une réaction qui dura plus d'un mois, et dans le courant d'une année, tous les épaississements disparurent.

L'auteur n'avait jamais noté d'amélioration aussi nette, dans un cas dont le début remontait à plus de vingt ans.

5^o *Résultats obtenus par la méthode de Rogers.* — Les injections des sels solubles de l'acide hydnocarpique ont prouvé leur efficacité dans la lèpre. En 1917, le « *Lancet* » publiait la statistique suivante de Léonard Rogers, statistique qui résumait les résultats obtenus dans 26 cas traités pendant plus de 3 mois.

Durée du traitement	Amélioration légère ou faible	Grande amélioration	Lésions disparues
De 3 à 6 mois	3	3	1
De 6 à 12 mois	3	3	1
Plus de 12 mois	2	2	8

« Lésions disparues », cela ne veut pas dire seulement fonte des nodules, mais aussi que le malade n'a plus de bacilles. Il est remarquable de constater que l'examen bactériologique chez les patients traités plus de 12 mois, fut négatif dans 66 2/3 % des cas.

En 1921, la statistique de Rogers s'était encore élargie, et il pouvait dire à la Société Royale de médecine de Londres que l'emploi de sa méthode lui avait permis d'observer parmi 51 lépreux, une proportion de près de 80 % de guérisons ou d'améliorations considérables. Il signalait une disparition totale des bacilles dans 21 cas. Un seul malade était resté réfractaire à l'action de l'hydnocarpate de soude. A la mission de Kulna, au Bengale, le Dr Muir a traité 300 lépreux par l'hydnocarpate et le morrhuate de soude. Ces deux médicaments ont pratiquement donné les mêmes résultats : disparition complète des lésions dans certains cas, amélioration nette chez 216 malades.

Nombreux sont les auteurs qui ont à se louer de l'usage prolongé des sels de soude des acides chaulmoogiques.

Cadbury, Connell, Carthew, Peacock, Neve, ont obtenu des résultats en tous points comparables à ceux de Rogers. Certes, ce ne sont point là des agents infaillibles, mais dans les formes tuberculeuses de la lèpre, on peut assister à des guérisons rapides (cliniquement et bactériologiquement constatées). L'avenir seul dira s'il est téméraire de les considérer comme définitives.

Il nous semble intéressant de reproduire les conclusions de Rogers, qui écrivait après deux ans de pratique de sa méthode curative :

a) L'injection intra-veineuse des sels de sodium de l'huile de Chaulmoogra, provenant des semences de *Taraktogenos Kurzii*, produit des réactions dans les tissus lépreux, avec rupture des bacilles, réactions qui sont suivies d'une grande amélioration.

b) Les acides à point de fusion élevé (49° à 62°) sont plus actifs que les acides à point de fusion plus bas (37°).

c) Les injections sous-cutanées ne produisent pas de réactions dans les tissus lépreux, et sont moins efficaces que les injections intra-veineuses.

d) Il faut un à deux ans pour que les lésions disparaissent dans les cas heureux (guérison).

e) Dans 50 % des cas récents, les lésions disparaissent, et seulement dans 25 % des cas avancés. » (Rogers : Two years experience of sodium gynocardate and chaulmoograte subcutaneously and intravenously in the treatment of leprosy. Indian Journal of medical Research. 1918, p. 277).

CHAPITRE IV

L'huile de Chaulmoogra et ses dérivés sont-ils des médicaments spécifiques de la lèpre ?

Nous avons vu que l'huile de chaulmoogra et ses dérivés exercent une action très favorable sur les lésions lépreuses.

1^o *Leur mode d'action.* — L'administration de ces substances suivant des méthodes modernes, détermine en général après la « réaction de traitement », soit la résorption des nodules lépreux, soit leur ramollissement.

Ces tubercules fourmillent de bacilles de Hansen. Sous l'influence du médicament, ces micro-organismes au lieu de rester agglomérés en globies, sont souvent inclus dans des polynucléaires, au nombre de deux ou trois par leucocyte. Stévenel a constaté, dans quelques cas, « que ces bacilles étaient vacuolaires, en chromatolyse manifeste, ayant perdu en grande partie leur pouvoir acido-résistant. Colorés par la méthode de Gram, ils ne formaient plus qu'une série de points violets, au lieu de former des bâtonnets continus ».

A Kalihi, Hollmann et Dean, comparant les formes bactériennes, ont mis en évidence la même action toxique sur les bacilles lépreux. Ceux-ci, dans les plaies lépreuses ordinaires présentent la forme de petits cylindres droits et fermes. Après l'injection des extraits chaulmoogriques, ces cylindres se montrent découpés en une série de petits points, indice évident d'une altération.

Rogers, de son côté, note la désagrégation des bacilles acido-résistants au niveau des lésions inflammatoires. Mais le Dr De Mello, qui s'est servi, comme Rogers, d'hydnocarpate de soude ne partage pas absolument la manière de voir de ce dernier :

« Ayant examiné des lépromes avant tout traitement, écrit-il, j'ai constaté qu'il y avait de nombreux bacilles granuleux à côté des bacilles homogènes. Pour vérifier l'hypothèse de Rogers j'ai eu soin de compter sur un total de 100 champs microscopiques, dans chaque cas, les bacilles homogènes, les bacilles granuleux (moliniiformes) et les cocci, avant et après le traitement (6 mois après). Le résultat de ce travail peut être ainsi résumé :

- a) Dans tous les cas, il y a eu réduction bacillaire totale.
- b) Les relations H/M et H/C (homogènes pour moliniiformes et cocci) n'ont pas subi de modifications sensibles, excepté dans un seul cas, où il n'y avait d'ailleurs aucune amélioration.
- c) L'action du gynocardate ne semble donc pas s'exercer à l'aide de cette soi-disant transformation dont parle Rogers, mais plutôt par une action réductrice directe sur toutes les formes bacillaires ».

Le rôle de l'huile de Chaulmoogra et de ses dérivés se traduit par des guérisons. Ne pas se tromper sur le sens où on emploie ces mots : « Cas de lèpre guéris ». Le temps écoulé depuis ces guérisons ne dépasse pas 4 ans, et n'est dans certains cas, que de 2 ans. Elles ne sont affirmées provisoirement que sur ces 3 signes : a) Régression totale des lésions ; b) Disparition totale des bacilles de Hansen dans les biopsies des parties malades ; c) Disparition des bacilles dans les sécrétions de la rhinite iodique provoquée.

Ces guérisons se maintiendront-elles ? L'avenir et un large emploi de la drogue le diront.

2^o *Arguments en faveur de la spécificité d'action.* — Quel que soit, d'ailleurs, son mode d'action intime, l'effet bacté-

ricide de l'huile de Chaulmoogra n'est plus mis en doute par personne. Au cours de recherches approfondies, Walker et Sweeney démontrèrent expérimentalement que cette huile contient des substances ayant, *in vitro* — comme *in vivo* — un grand pouvoir destructif vis-à-vis des bactéries. Cette activité bactéricide appartient aux acides gras de la série chaulmoogrique : elle est due à la structure spéciale de leur chaîne carbonée, structure qui ne s'observe que dans ces acides. Les expériences ayant porté sur différentes espèces microbiennes, les auteurs reconnurent que l'action antiseptique est en quelque sorte spécifique, puisqu'elle ne s'exerce que sur les bacilles acido-résistants. Elle est aussi très intense puisqu'elle se manifeste encore dans les dilutions au taux de 1 pour 1.000.000 (c'est-à-dire que l'acide chaulmoogrique est 100 fois plus actif que le phénol vis-à-vis des bacilles acido-résistants, du bacille de Koch, et du *Myxobacterium leprae*, en particulier).

Walker et Sweeney n'obtinrent pas les mêmes résultats avec d'autres huiles et d'autres acides gras. Pour eux, seuls les acides chaulmoogrique et hydnocarpique, peut-être aussi leurs isomères inférieurs, sont doués d'une certaine spécificité vis-à-vis des bacilles qui prennent le Gram. Ils s'élèvent vigoureusement contre l'hypothèse de Rogers, « malgré les prétentions thérapeutiques de celui-ci, et de ses collègues de l'Inde ».

3^e *Opinion de Rogers*. — Rogers est en effet convaincu, qu'il n'y a rien de spécifique dans l'action sur la lèpre des produits de l'huile de chaulmoogra, et qu'il en est de même pour l'huile de foie de morue vis-à-vis de la tuberculose. Pour cet auteur, les acides gras non saturés de toutes les huiles, présentent la propriété d'altérer la capsule des bacilles acido-résistants, exposant alors ceux-ci à l'action destructive des éléments de l'organisme. A l'appui de cette théorie, Rogers cite de nombreuses guérisons de lépreux, obtenues par l'injection de morrhuate de soude, d'huile de soja, d'huile de nim, etc.

Cependant, il semble difficile d'admettre que l'action de l'huile de foie de morue et des sels de ses acides gras dans la tuberculose, soit comparable à celle de l'huile de Chaulmoogra dans la lèpre. Ici beaucoup d'améliorations, voire de nombreuses guérisons. Peut-on invoquer les mêmes succès en faveur de l'huile de foie de morue? Celle-ci ne serait-elle pas simplement organotrope, tandis que l'huile de Chaulmoogra aurait à la fois un rôle antiseptique et le pouvoir de susciter dans l'organisme une réaction offensive vis-à-vis des bacilles?

Le débat n'est pas épuisé. Il est probable d'ailleurs, que le mode d'action des acides gras ne sera pas élucidé de sitôt. Mais, si le mécanisme intime de certains faits échappe encore à la sagacité des chercheurs, il est impossible de méconnaître les beaux résultats obtenus par l'administration d'huile de chaulmoogra et de ses dérivés dans la tuberculose d'une part, et le rôle curateur de certaines huiles dans la lèpre, d'autre part¹.

1. *Note*. — L'huile de Chaulmoogra est entrée depuis longtemps dans la thérapeutique antituberculeuse. En 1878, Lepage et Jones, la déclaraient supérieure à tous les autres remèdes, dans la phthisie. A notre époque, on est moins optimiste. Les auteurs qui ont étudié le rôle de l'huile de chaulmoogra dans la tuberculose expérimentale du cobaye, déclarent qu'elle n'a que peu ou pas d'influence sur le cours de l'affection chez les sujets inoculés avec du bacille bovin (Kolmer, Davis et Jager-Culpepper et Abbleson). Cependant, il est incontestable qu'elle a donné d'excellents résultats, dans plusieurs cas de tuberculose ganglionnaire, de lupus, de tuberculose laryngée, etc... Hollmann a traité 2 cas de lupus par les éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra, et se félicite des résultats obtenus.

Frank Alloway et Lebensohn (*Journ. Am. Med. Assn.* 5 août 1922) affirment que le chaulmoogra a conquis une place définitive dans la thérapeutique de la tuberculose laryngée (injections intratrachéales-inhalations).

Dans la tuberculose pulmonaire les résultats sont moins bons que dans les tuberculoses chirurgicales. Rogers a observé chez les phthisiques des réactions fébriles, après injection de gynocardate de soude, et considère que ce produit est dangereux chez ces individus. Il semble qu'il y ait une fructueuse étude à faire dans cette voie.

Les sels des acides gras de l'huile de foie de morue seraient plus maniables, mais leur action est inconstante dans la phthisie. Leur emploi dans les tuberculoses locales chroniques a valu de nombreux succès à divers auteurs. Dans la lèpre, Rogers a expérimenté les moruates, et diverses autres huiles : de soja, de nim, de sardine japonaise. Le moruate de soude, administré par voie sous-cutanée ou intra-veineuse s'est montré peu toxique et très actif. Des lépreux qui ne faisaient plus de progrès sous l'influence du gynocardate, ont été guéris.

Avec l'huile de nim, Karuna K. Chatterji (de Calcutta), dont les travaux ont été rapportés au Congrès de Calcutta (janvier 1921), a guéri plusieurs lépreux, et ses succès constituent une preuve de plus des progrès de la chimiothérapie de la lèpre.

CHAPITRE V

Médications adjuvantes et soins hygiéniques dans la cure de la lèpre.

Le traitement que nous avons étudié dans ses diverses modalités n'est pas tout dans la cure de la lèpre. D'autres mesures peuvent être utiles aux lépreux. Une hygiène parfaite leur est nécessaire. Leur organisme débilité manque de certains éléments : il faut y suppléer. Nous envisagerons brièvement le traitement hygiénique de la lèpre, et les médications reconstituantes récemment préconisées contre elle.

1^o *Hygiène du lépreux.* — Voici comment elle est comprise à Makogay (Fidji) :

a) Le lépreux prendra ses repas à des heures régulières. Sa nourriture, abondante, comportera beaucoup de lait.

b) La vie au grand air doit être absolue. Dans les hôpitaux modernes pour les lépreux, les salles baignées d'air et de lumière servent uniquement de dortoirs, les malades passant pratiquement tout leur temps à l'ombre des arbres, au jardin, ou sous les préaux.

c) Exercice modéré, et bains journaliers. Les bains surtout sont importants, à cause de la facilité avec laquelle se blessent les lépreux. Si leurs téguments sont propres, il n'y a pas de danger pour eux ; mais si la peau est sale, les plaies peuvent être le point de départ d'infections très sérieuses.

Si l'hygiène physique est nécessaire aux lépreux, l'hygiène

morale ne l'est pas moins. Qu'il soit hospitalisé ou non, la bonté attentive des personnes qui le soignent, des distractions nombreuses, le travail mesuré, devront tendre à donner au malade, avec une grande tranquillité d'âme, toutes les joies de l'esprit compatibles avec la sévérité du traitement.

Pas de paroles, ni d'allusions à l'horreur ou à l'incurabilité de l'affection. Dans les asiles, la discipline devra être très légère. On n'infligera pas aux indigents la nécessité d'y résider, si la même mesure n'est pas appliquée aux riches.

2^o *Médications reconstituantes.* — Dans la lèpre, la décalcification de l'organisme a été constatée par plusieurs auteurs.

Elle est même considérée comme une des principales causes favorisantes de l'infection hansénienne, qui aurait besoin pour se développer d'un terrain approprié (Stévenel).

U. Honeij et Bogert ont conclu de leurs recherches relatives au « métabolisme du calcium et du magnésium dans la lèpre, » que la thérapeutique par le calcium y est tout à fait justifiée.

Ferrier, actuellement à la Martinique, pense même que le seul régime qu'il a préconisé contre la tuberculose, et qui porte son nom, suffit à enrayer le développement de la lèpre, lorsque les lésions ne sont pas trop avancées.

Il nous semble qu'il serait téméraire de compter sur la récalcification seule pour guérir les lépreux, même si leur affection est au début. Mais l'usage, longtemps continué de poudres calciques, est un facteur de guérison qu'il ne faut pas négliger. Stévenel s'en montre enthousiaste. Le Dr Léger (des troupes coloniales) l'a prescrit, avec succès à la Guyane.

Dans ce moment où l'on discute la question des analogies de la lèpre et de la tuberculose, au point de vue de la thérapeutique, il est intéressant de noter le résultat obtenu dans une de ces maladies par l'une des médications les plus éprouvées de l'autre.

CONCLUSIONS

Au cours de notre travail, nous avons montré que sous toutes ses formes, quelle que soit la voie par laquelle on l'administre, l'huile de Chaulmoogra restait rarement inactive vis-à-vis de l'agent causal de la lèpre et de ses manifestations dans l'organisme.

Il résulte de notre étude que ce remède est en honneur dans tous les pays où l'infection hansénienne exerce ses ravages.

I. Les anciens procédés d'administration, c'est-à-dire l'ingestion et les injections intra-musculaires d'huile brute, sont à peu près abandonnés à cause des inconvénients graves qu'ils présentaient.

II. Aujourd'hui, 3 méthodes de traitement se partagent la faveur des médecins appelés à combattre la lèpre, de plus en plus menaçante dans certaines contrées :

a) Injections intra-veineuses d'huile de Chaulmoogra, préconisées par Stévenel et Vahram.

b) Injections intra-musculaires d'éthers éthyliques des acides gras de cette huile, suivant la technique de Hollmann et Dean.

c) Usage des sels de sodium des acides gras (de l'acide hydno-carpique en particulier), par la voie intra-veineuse ou hypodermique, et dont Léonard Rogers est le promoteur.

III. Les résultats obtenus, depuis quatre ou cinq ans, sont très encourageants. Le pronostic de la lèpre s'est complètement transformé. De nombreux auteurs ont cité des exemples de guérison qui se maintiennent depuis plusieurs années. Peut-être serait-il téméraire de les affirmer définitives. Mais on compte déjà des centaines de sujets qui ont pu reprendre leur place dans la Société.

En outre, sollicités par la facilité du traitement actuel de leur mal, les lépreux viennent volontiers se faire soigner dans les hôpitaux spéciaux. Bientôt on ne verra plus de ces ulcères répugnants, semeurs de bacilles, et peut-être propagateurs d'infection. Prises au début, les formes évolutives de la lèpre guérissent sans laisser de mutilations, et la cure précoce est la meilleure barrière qu'on puisse opposer à l'infection hansenienne. Il nous semble que c'est faire œuvre utile que de prôner les nouvelles médications antilépreuses. Elles ne sont pas dangereuses ; presque toujours elles sont efficaces. On ne pourrait faire le même éloge de tant de produits avantageusement connus !

IV. Mais trop souvent le médicament vendu sous le nom de Chaulmoogra est un composé d'huiles diverses et inactives provenant d'espèces botaniques assez éloignées de *Taraktogenos Kurzii*. Pourquoi ne ferions-nous pas, en Indo-Chine par exemple, où cet arbre vient facilement, des plantations d'échantillons dûment identifiés, qui nous donneraient une huile parfaitement définie, toujours égale à elle-même ? Les Etats-Unis nous ont devancés dans cette voie : il serait bon de les imiter. Ayons confiance dans les remèdes de la vieille médecine aryenne, transformés et maniés suivant les techniques modernes. « Les temps sont heureusement passés, où, d'après l'opinion universelle, la lèpre était incurable, où chaque médecin qui ne se laissait pas tyranniser par ce dogme désolant ne recueillait qu'un sourire charitable ».

Ces paroles d'Unna sont plus vraies que jamais !

Vu :

Le Doyen,
Dr C. SIGALAS

Vu : bon à imprimer

Le Président,
Dr LE DANTEC

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 28 Novembre 1922.

P. le Recteur de l'Académie,
Le Doyen délégué,
Dr C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- Balzer.** — L'huile de foie de morue à haute dose dans un cas de lèpre compliquée de scrofulo-tuberculose. (*Bull. Soc. méd. Hôpitaux*, Paris, 1918, p. 360).
- Beille.** — *Botanique pharmaceutique*, 1909, tome II.
- Bereovitz.** — The hypodermic use of chaulmoogra oil in Leprosy. (*Journal of American Medical Association* (Chicago), 30 juin 1917 p. 1960).
- Bloch et Bouvelot.** — Emploi de l'huile de chaulmoogra et de ses dérivés dans le traitement de la lèpre. (*Ann. de Médecine et Pharmacie coloniales*, avril-mai 1921, p. 181).
- Cavazzoni.** — Preliminares sobre inyecciones intravenosas de aceite de chaulmoogra (ex semillas de *Teraktogenos Kurzii*) en la cura de la lèpra. (*Segundo Congreso sud-americano de Dermatología y sífiligr.* 9 au 16 oct. 1921, tome II, p. 139).
- Dean.** — Preparation of four fatty acid fractions of chaulmoogra oil (*Journal of cutaneous diseases*, 1919, p. 374).
- Dean et Wrenshall.** — Fractionation of chaulmoogra oil. (*Journal of Amer. chem. Society*, 1920, p. 2626-2645).
- Desprez.** — Le chaulmoogra. (*Thèse de Pharmacie*, Paris, 1900).
- Dyer.** — The cure of Leprosy. (*Medical News*, juillet 1905, New-York).
— The cure of Leprosy. (*Lepra*, VI, p. 49, 1905).
- Engel-Bey.** — Zur Behandlung der Lepra mit Antileprol. (*Monat. für prakt. Dermatology*, 1909, p. 290).
- Guerrero Perez.** — *Etude sur le traitement de la lèpre.* (Th., paris, 1915).
- Ghosh.** — Report on a chemical investigation of chaulmoogra oil in connection with « Leprosy treatment ». (*Indian Journal of Medical Research*, 1917, p. 691).

- Harper.** — Treatment of nodular Leprosy by intravenous injections of chaulmoogra oil. (*Journ. of tropical Med. and Hyg.*, 1^{er} déc. 1920).
- Progress Report on the treatment of Leprosy by the intravenous injections of chaulmoogra oil. Benefits assured. (*Journ. of tropical Médecine and Hyg.*, janvier 1922, p. 2).
- Treatment and prognosis of Leprosy. (*British medical Journal*, 8 juillet 1922, p. 39).
- Heiser.** — Recent developments in the treatment of Leprosy. (*New York medical Journal*, 1916, p. 289).
- Hollmann.** — Chaulmoogra oil in the treatment of Leprosy. (*Journal of cutaneous diseases*, juin 1919, p. 367).
- The fatty acids of chaulmoogra oil in the treatment of Leprosy and other diseases. (*Arch. of Dermatology and syphilology*, janvier, 1922, p. 94-101).
- Honey et Bogert.** — Métabolisme du calcium et du magnésium dans la lèpre. (*The journal of experimental medicine*, 1920).
- Hooper.** — Symptomatology and treatment of Leprosy. (*Journal of Tropical medicine and Hygiène*, 16 mai 1921).
- Hopkins.** — Observation on the treatment of Leprosy, with special reference to chaulmoogra oil. (*Am. Society of Tropical médecine*) (New Orleans), 1917, p. 70).
- Jeanselme et See.** — Art. Lèpre, in « *Pratique dermatologique* Besnier Brocq, Jacquet » 1902.
- Jeanselme.** — Les nouvelles médications antiléprouses. (*Presse médicale*, 1911, p. 989).
- Kolmir, Davis et Jager.** — Chaulmoogra oil in tuberculosis (*Journal of infectious diseases*, mars 1921, p. 65).
- Le Dantec.** — *Précis de pathologie exotique* 1911. Tome II, article : Lèpre.
- Léger.** — Travaux sur la lèpre. (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 23 juillet 1922, p. 351).
- Mercado et Heiser.** — *Public Health Report*, 1913, p. 1855.
- Mae Donald et Déan.** — The constituents of chaulmoogra oil effective in Leprosy. (*Journal of Am. medical Assoc.* 28 mai 1921, p. 1470).

- Mac Donald.** — Treatment of Leprosy by « Dean's Derivates » (*Journal of Am. Medical Association*, 27 nov. 1920).
- On the treatment of Leprosy by « Dean's Derivates » of chaulmoogra oil. (*Journal of Am. med. Assoc.*, 16 avril 1921, p. 1121).
- Marquès.** — La lèpre aux Iles Hawaii (Rapport). Résumé in *Annales de médecine et de Pharmacie coloniales*, 1922, p. 112).
- Mello (de).** — Traitement de la lèpre. (*Presse médicale*, 29 oct. 1921, p. 861).
- Morrow, Walker et Miller.** — Experiences with chaulmoogra oil derivatives in treatment of Leprosy. (*Journ. Am. Medical Assoc.*, 5 août 1922, p. 434).
- Muir.** — *Handbook of Leprosy*, Cuttack, 1921.
- The results of trials of sodium hydnocarpate and sodium morrhuate in thirteen Leper asylums. (*Indian medical Gazette*, avril 1920, p. 121).
- *Report of a conference on the Leper problem in India*, février 1920, p. 30).
- Neveu Lemaire.** — Les grandes endémo-épidémies intercoloniales. La lèpre. (*Presse médicale*, 20 sept. 1922, p. 1564).
- Neve.** — *Report of a conference on the Leper problem in India*, février 1920, p. 41.
- *A report on the gynocardate and morrhuate treatment of leprosy*. (*Indian M. Gaz.* 1920, p. 128).
- Patron Espada.** — *Considérations sur la lèpre*. (Mexique) 1903.
- Pautrier.** — Rétention possible des injections d'huile de chaulmoogra. (*Com. à la société française de dermatologie et syphiligraphie*, 5 mars 1914).
- Peacock.** — Intra-muscular injections of sodium gynocardate in Leprosy. (*Indian medical Gazette*, Calcutta, 1918, p. 95).
- Picardi.** — Lèpre et antiléprol. (*Lepre*, 1912, p. 210).
- Pomaret.** — *Bulletin de la société de dermatologie et syphiligraphie*, (Séance du 6 février 1913, p. 70).
- Power et Gornall.** — *Journ. of chemical Society*, p. 851, année 1904.
- Power et Barroucliff.** — *Journ. of chemical Society*, p. 557, année 1907.
- Robineau.** — Le traitement de la lèpre dans les léproseries d'Elbo-

- lawá (Cameroun). (*Annales de médecine et de pharmacie coloniales*, 1922, p. 24).
- Rock.** — Le chaulmoogra aux Etats-Unis. (*Journ. of Am. med. Assoc.*, 6 août 1921, p. 473).
- Rogers.** — Preliminary note on the use of gynocardates orally and subcutaneously in Leprosy. (*Lancet*, 1916, 0. 288).
- Preliminary note on the intravenous injections of gynocardate of soda in Leprosy. (*British medical Journal*, oct. 1916, p. 550).
- Two years experience of sodium gynocardate and chaulmoograte subcutaneously and intravenously in the treatment of Leprosy. (*Ind. Journ. Med. Research*, 1918, p. 277).
- Sodium morrhuate in the treatment of tuberculosis. (*British Med. Journal*, 1919, 8 février).
- The treatment of Leprosy. (*Indian Med. Gaz.*, avril 1920, p. 125).
- Les colonies de lépreux et les progrès récents de la lutte contre la lèpre. (*Revue intern. d'hygiène*, nov. 1920, vol 1, p. 302-317).
- Treatment of Leprosy. (*Lancet*, 1921, 4 juin p. 1178).
- Successful treatment of Leprosy by chaulmoogra and other oils. (*Practitioner*, août 1921, p. 77).
- The application to tuberculosis of the successful treatment of Leprosy by soluble preparations of chaulmoogra, codliver and other oils. (*British Journ. of tuberculosis*, 1922).
- Roux.** — *Huile de chaulmoogra et acide gynocardique*. Etude chimique et thérapeutique. Leur emploi dans le traitement de la lèpre Paris, 1890.
- Serra.** — Traitement de la lèpre par l'antiléprol. (*Lepra*, 1913, p. 64).
- Stévenel.** — Essais de traitement de la lèpre par des injections intra-veineuses d'huile de Chaulmoogra. (*Bull. de la Société de Pathologie exotique*, oct. 1917, p. 684).
- Stévenel.** — Traitement de la lèpre par injections intra-veineuses et par ingestion d'émulsion d'huile de chaulmoogra. (*Bull. Soc. pathol. exot.* 1920, p. 490).
- Tourtoulès Bey.** — Traitement d'un cas de lèpre par injections sous-cutanées d'huile de chaulmoogra. (*Soc. dermatologie et syphilig.*, 1899, p. 721).
- Vahram.** — Traitement de la lèpre par injections intra-veineuses

d'huile de chaulmoogra. (*Bulletin de la Société méd. des Hôpitaux*, Paris, 14 janv. 1916).

Vœgtlin, Smith et Jonhson. — Valeur thérapeutique de l'huile de chaulmoogra et ses dérivés dans la tuberculose expérimentale. (*Journ. of. Am. med. assoc.*, 24 sept., 1921).

Walker et Sweeney. — The chemotherapeutics of the chaulmoogric acid series and other fatty acids in Leprosy and Tuberculosis. (*Journal of infectious diseases*, mars 1920, p. 238).
